

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 6 月 17 日 (17.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/050656 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 471/04, 473/06, 473/16, 473/18,  
473/24, 473/34, 473/40, A61K 31/522, 31/52, A61P 1/00,  
3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 15/08, 19/10, 25/00, 29/00,  
31/18, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015402

(22) 国際出願日: 2003 年 12 月 2 日 (02.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-352186 2002 年 12 月 4 日 (04.12.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東  
京都 文京区 小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

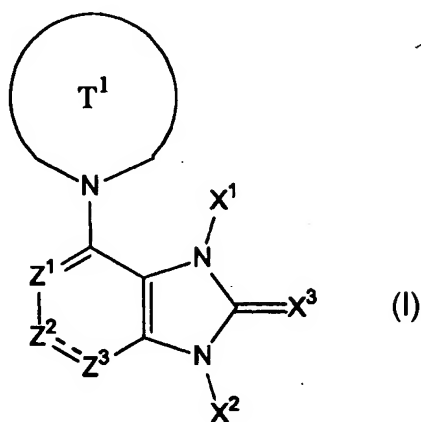
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉良 和

信 (KIRA, Kazunobu) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県  
つくば市 松代 4-9-10 ライフスクエア手代  
木 F-205 Ibaraki (JP). クラーク リチャード  
(CLARK, Richard) [GB/JP]; 〒300-0845 茨城県 土  
浦市 乙戸南 2-20-22 Ibaraki (JP). 吉川 誠二  
(YOSHIKAWA, Seiji) [JP/JP]; 〒314-0112 茨城県 鹿島  
郡 神栖町知手中央 3-4-30 グラシアスメルシー  
202号 Ibaraki (JP). 上原 泰介 (UEHARA, Taisuke)  
[JP/JP]; 〒305-0005 茨城県 つくば市 天久保 2 丁目  
23-5 メゾン学園 302 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 清水 初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒  
300-0847 茨城県 土浦市 卸町 1-1-1 関鉄つくばビ  
ル 6 階 Ibaraki (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,

[続葉有]

(54) Title: 1,3-DIHYDROIMIDAZOLE FUSED-RING COMPOUND

(54) 発明の名称: 1, 3-ジヒドロイミダゾール縮合環化合物



(57) Abstract: A novel compound having excellent DPPIV inhibitory activity. It is a compound represented by the general formula (I) (wherein T<sup>1</sup> means an optionally substituted, mono- or bicyclic, 4- to 12-membered heterocycle containing one or two nitrogen atoms therein; the structure shown by (II) means a double bond or single bond; X<sup>3</sup> means oxygen or sulfur; X<sup>1</sup> means optionally substituted C<sub>2-6</sub> alkynyl, etc.; Z<sup>1</sup> means nitrogen or -CR<sup>3</sup>=; Z<sup>2</sup> and Z<sup>3</sup> each independently means nitrogen, -CR<sup>1</sup>=, carbonyl, or -NR<sup>2</sup>-; and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and X<sup>2</sup> each independently means optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.), a salt thereof, or a hydrate of either.



[続葉有]



NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

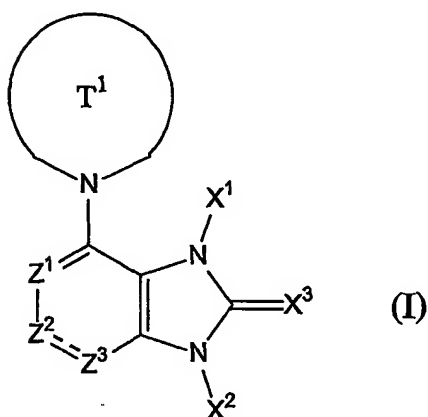
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,

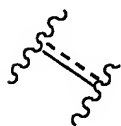
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、優れた DPP IV 阻害作用を示す新規化合物を提供することを課題とする。本発明は、一般式



[式中、 $T^1$ は環中 1 または 2 個の窒素原子を含む置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4～12 員複素環を意味する；前記式 (I) 中、式



は二重結合または単結合を意味する； $X^3$ は、酸素原子または硫黄原子を意味する； $X^1$ は、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基などを意味する； $Z^1$ は、窒素原子または式  $-CR^3=$  を意味する； $Z^2$  および  $Z^3$  は、それぞれ独立して窒素原子、式  $-CR^1=$ 、カルボニル基または式  $-NR^2-$  を意味する； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $X^2$  はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基などを意味する。] で表わされる化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

- 1 -

## 明細書

## 1, 3-ジヒドロイミダゾール縮合環化合物

## 5 技術分野

本発明は、DPP IV阻害作用を有する新規化合物に関するものであり、特にDPP IV阻害剤として有用な1, 3ジヒドロイミダゾール縮合環化合物に関する。

## 背景技術

- 10 ジペプチジルペプチダーゼ IV (Dipeptidyl peptidase-IV: DPP IV) は、ポリペプチド鎖の遊離N末端から-X-Pro (Xはいかなるアミノ酸でもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

- このDPP IVによって、食後に腸管より分泌されるグルコース依存的インスリン分泌刺激ホルモン (インクレチン; GLP-1、Glucagon-Like Peptide-1 and  
15 GIP; Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) は、速やかに分解、不活性化される。このDPP IVによるGLP-1の分解を抑制することで、インクレチン (GLP-1及びGIP) による作用は増強され、グルコース刺激による膵β細胞からのインスリン分泌は亢進する。その結果、経口糖負荷試験後の高血糖を改善することが明らかにされている (非特許文献1参照)。また、GLP-1が食欲、  
20 摂食量抑制効果への関与、またGLP-1の膵β細胞の分化、増殖促進作用にもとづくβ細胞保護作用も明らかにされている。

これらのことよりDPP IV阻害剤が、肥満、糖尿病などのGLP-1、GIPが関与する疾患に対する有用な治療剤、予防剤となりうることが期待できる。

- 以下に記すように糖尿病を含めた様々な疾患とDPP IVの関連性が報告されて  
25 おり、これらのことからDPP IV阻害がそれらの治療剤となりうることが期待できる。

- 2 -

- (1) A I D S の予防、治療剤 (非特許文献 2 参照)
  - (2) 骨粗鬆症の予防、治療剤 (非特許文献 3 参照)
  - (3) 消化管障害 (intestinal disorder) の予防、治療剤 (非特許文献 4 参照)
  - (4) 高脂血症、糖尿病、肥満の予防、治療剤 (非特許文献 5, 6 参照)
  - 5 (5) 血管新生の予防、治療剤 (非特許文献 7 参照)
  - (6) 不妊症の予防、治療剤 (特許文献 1 参照)
  - (7) 炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性関節リウマチの予防、治療剤 (非特許文献 8 参照)
  - (8) ガンの予防、治療剤 (非特許文献 9、10 参照)
  - 10 (9) 多発性硬化症の予防、治療剤 (非特許文献 11 参照)
- D P P I V 阻害剤としては、いくつか知られているが (特許文献 2 ~ 11 参照)、  
1, 3 - ジヒドロイミダゾール縮合環を有する D P P I V 阻害剤は知られていない。
- [非特許文献 1]
- 15 Diabetologia 1999 Nov;42(11):1324-31
- [非特許文献 2]
- Science, 262, 2045-2050, 1993.
- [非特許文献 3]
- Clinical chemistry, 34, 2499-2501, 1988.
- 20 [非特許文献 4]
- Endocrinology, 141, 4013-4020, 2000.
- [非特許文献 5]
- Diabetes, 47, 1663-1670, 1998,
- [非特許文献 6]
- 25 Life Sci;66(2):91-103, 2000
- [非特許文献 7]



- 3 -

Agents and actions, 32, 125-127, 1991.

[非特許文献 8]

2001, 166, 2041-2048, The Journal of Immunology.

[非特許文献 9]

5 Br J Cancer 1999 Mar;79(7-8):1042-8,

[非特許文献 10]

J Androl 2000 Mar-Apr;21(2):220-6

[非特許文献 11]

The Journal of Immunology, 2001, 166: 2041-48[特許文献 1]

10 WO 00/56296

[特許文献 2]

米国公開 2001020006号

[特許文献 3]

米国特許 6,303,661号

15 [特許文献 4]

米国特許 6,011,155号

[特許文献 5]

米国特許 5543396号

[特許文献 6]

20 WO 02/02560

[特許文献 7]

WO 00/34241

[特許文献 8]

WO 99/61431

25 [特許文献 9]

WO 99/67279

[特許文献10]

WO 97/40832

[特許文献11]

WO 95/29691

5 [特許文献12]

WO 02/068420

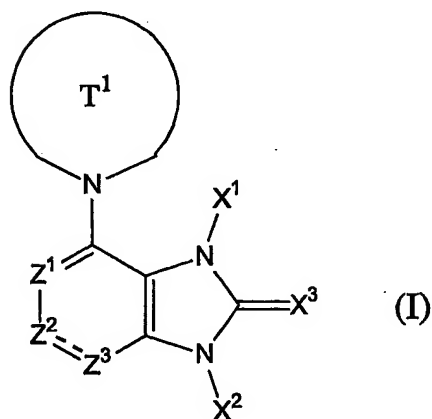
上記のごとく、医薬として有用なDPP IV阻害作用を有する化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れたDPP IV阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、  
10 本発明の目的は、上記疾患（特に糖尿病疾患など）の治療または予防剤として有用なDPP IV阻害作用を有する化合物を探索し、見出すことにある。

### 発明の開示

本発明者らは上記趣旨を解決すべく鋭意研究を行った結果、新規な1, 3-ジヒ  
15 ドローイミダゾール縮合環化合物を合成することに成功し、これらの化合物が優れたDPP IV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、下記を含む。

[1] 一般式

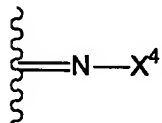


20 [式中、 $T^1$ は環中の窒素原子が1または2個である、置換基を有していてもよい

- 5 -

単環式または二環式である4～12員複素環を意味する；

$X^3$ は酸素原子、硫黄原子または式



を意味する；

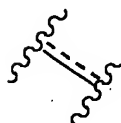
- 5  $X^4$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基または置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

- $X^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

$Z^1$ は窒素原子または式 $-\text{CR}^3=$ を意味する；

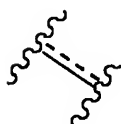
- 15  $Z^2$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して窒素原子、式 $-\text{CR}^1=$ 、カルボニル基または式 $-\text{NR}^2-$ を意味する；

式(I)中、式



は二重結合または単結合を意味する；

- 20 式(I)中、式



- 6 -

が二重結合の場合、 $Z^2$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して窒素原子または式 $-CR^1=$ を意味する；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $X^2$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$ で表わされる基を意味する；

5

$A^0$ は単結合、または下記置換基群Aから選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

$A^1$ は単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

10

$A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

15

ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基群Aから選ばれる1～3個の基を有していてもよい。

#### <置換基群A>

置換基群Aは、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-NR^{B4}-R^{B5}$ （式中、 $R^{B4}$ および $R^{B5}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）、式 $-CO-R^{B6}$ （式中、 $R^{B6}$ は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジニル基を意味する。）および式 $-CO-R^B-R^{B2}$ （式中、 $R^B$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B3}-$ を意味する。 $R^{B2}$ および $R^{B3}$ はそれぞれ独立して水素原子、

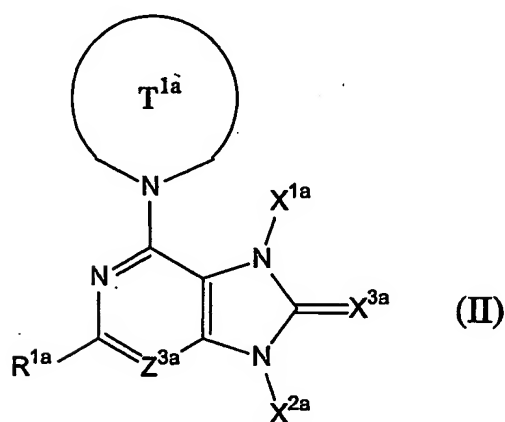
20

25

C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基または5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそ

5 れらの水和物。

[2] 一般式



[式中、Z<sup>3a</sup>は窒素原子または式-CR<sup>2a</sup>=を意味する；

X<sup>3a</sup>は酸素原子または硫黄原子を意味する；

10 T<sup>1a</sup>は環中の窒素原子が1または2個である、アミノ基またはC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を有していてもよい単環式4～8員複素環を意味する；

X<sup>1a</sup>は水素原子、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基またはベンジル基を意味する；

15 R<sup>1a</sup>およびR<sup>2a</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、シアノ基または式-A<sup>0a</sup>-A<sup>1a</sup>で表わされる基を意味する；

A<sup>0a</sup>は酸素原子、硫黄原子または-NA<sup>2a</sup>-で表わされる基を意味する；

A<sup>1a</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、フェニル基、シアノフェニル基、カルバモイルフェニル基、ベンジル基、ピリジルメチル基またはピリジル基を意味する；

20 A<sup>2a</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

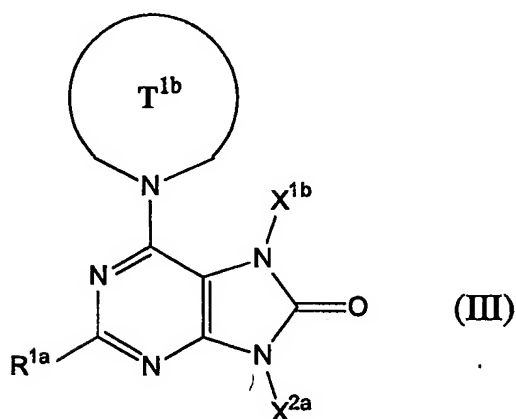
- 8 -

- $X^{2a}$ は水素原子、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、シクロヘキセニル基、1H-ピリジン-2-オン-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-イル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよい5または6員ヘテロアリール基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニル $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいピリジル $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

<置換基群B>

- 置換基群Bは、塩素原子、臭素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基および $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基からなる群を意味する。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[3] 一般式



- [式中、 $T^{1b}$ はピペラジン-1-イル基、3-アミノ-ピペリジン-1-イル基または3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル基を意味する；

$X^{1b}$ は2-ペンチニル基、2-ブチニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-ブテニル基またはベンジル基を意味する；

- $R^{1a}$ および $X^{2a}$ は〔2〕記載の $X^{1a}$ および $X^{2a}$ と同意義である。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [4]  $R^{1a}$ が水素原子、塩素原子、シアノ基、メトキシ基、エトキシ基、i-プロピルオキシ基、メチルチオ基、アリルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、フェニルオキシ基、シアノフェニルオキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、フェニルメチルオキシ基、(フェニルメチル) アミノ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリジ
- 5 ルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基である〔2〕または〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [5]  $R^{1a}$ が水素原子、メトキシ基、エトキシ基、i-プロピルオキシ基、2-シアノフェニルオキシ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である〔2〕または〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 10 [6]  $X^{2a}$ が水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、2-メチルプロピル基、式 $-CH_2-R^{10}$  (式中、 $R^{10}$ はカルバモイル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、シアノ基、シクロプロピル基またはメトキシ基を意味する。) で表わされる基、3-シアノプロピル基、アリル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-シクロヘキシニル基、クロロピリジ
- 15 ル基、メトキシピリジル基、メトキシピリミジル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、ピリジルメチル基、1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいベンジル基または下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェネチル基であ
- 20 り、

置換基群Yが塩素原子、臭素原子、メトキシ基、シアノ基、ビニル基およびメチル基からなる群である〔2〕～〔5〕いずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [7]  $X^{2a}$ がメチル基、n-プロピル基、アリル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピルメチル基、フェニル基、3-ピリジル基、3-フリル基、3-チエニル基、2-メトキシ-5-ピリミジニル基、2-メトキシ-5-ピリジ
- 25

- 10 -

ル基、2-クロロ-4-ピリジル基または1H-ピリジン-2-オン-5-イル基である〔2〕～〔5〕いずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔8〕 〔1〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬。

5 〔9〕 〔1〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有するジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤。

〔10〕 〔1〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

10 〔11〕 〔1〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、多発性硬化症、アレルギー性疾患もしくはガンの予防または治療剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。

〔12〕 〔1〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する糖尿病の予防または治療剤。

15 〔13〕 〔1〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害が有効な疾患の治療または予防方法。

〔14〕 前記ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害が有効な疾患が、糖尿病である、

〔13〕に記載の治療または予防方法。

20 〔15〕 薬剤の製造のための、〔1〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

〔16〕 前記薬剤が、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤である〔15〕に記載の使用。

25 〔17〕 前記薬剤が、糖尿病が有効な疾患の治療剤または予防剤である〔15〕に記載の使用。

以下に、本願明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳



細に説明する。

なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては特に限定されず、いずれの場合も含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一または混合物であってもよく、また、無水物であっても水和物であってもどちらでもよい。さらに、本発明の化合物は、他のある種の溶媒を吸収した溶媒和物であってもよい。

また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

15 上記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としてはメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、  
20 2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、  
25 3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1

- 12 -

ーブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

- 上記「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としてはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

上記「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としてはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

- 10 上記「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチニル基などがあげられる。

- 15 上記「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」とは前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

- 20 上記「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合した酸素原子であることを意味し、具体例としてはメトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチ
- 25

- 13 -

ル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

上記「C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-1-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

上記「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」とは前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合した硫黄原子であることを意味し、具体例としてはメチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基等があげられる。

上記「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子

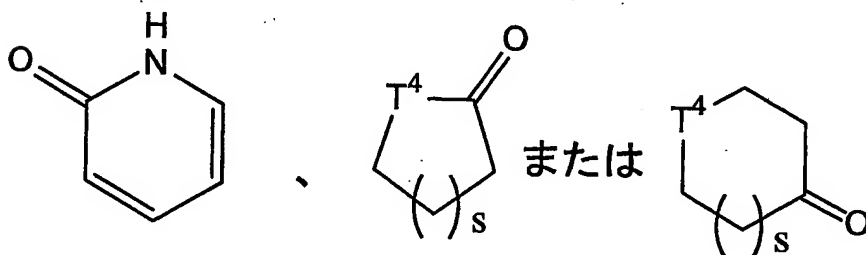
を意味する。

上記「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

上記「4～8員ヘテロ環」とは、

- 1)環式基の環を構成する原子の数が4～8であり、
- 5 2)環式基の環を構成する原子中にヘテロ原子を1から2個であり、
- 3)環中の二重結合が0～2個であり、
- 4)環中のカルボニル基が0～3個である、
- 5)単環式である非芳香族性の環を意味する。

- 「4～8員ヘテロ環」として具体例としては、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、アゼチジン環、式



- (式中、sは1～3の整数を意味し、 $T^4$ はメチレン基、酸素原子または式 $-NT^5$  (式中、 $T^5$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。) で表わされる環などが挙げられる。

上記「4～8員ヘテロ環式基」とは、前記定義の「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

- 上記「 $C_{6-10}$ アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリール環」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし10であり、環式基の環を構成する原子中にヘテロ原子を含有する芳香族性の環

- 15 -

を意味し、具体例としては、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。

上記「5～10員ヘテロアリール基」とは、前記定義「5～10員ヘテロアリール環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

上記「 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルー1-プロピル基などがあげられる。

上記「5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

「5または6員ヘテロアリール環」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし6であり、環式基の環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体例としては、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環などがあげられる。

「5または6員ヘテロアリール基」とは、この「5または6員芳香族ヘテロアリール環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

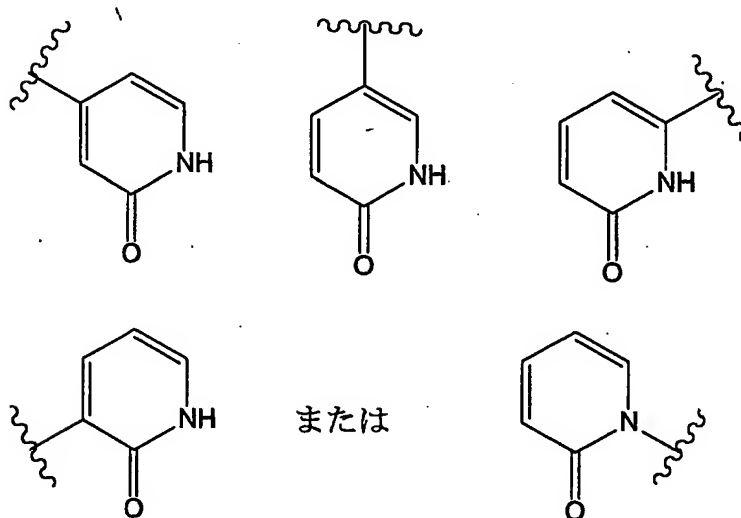
上記「ピリジル基」とは、2-ピリジル基、3-ピリジル基または4-ピリジル基を意味する。

5 上記「フリル基」とは、2-フリル基または3-フリル基を意味する。

上記「チエニル基」とは、2-チエニル基または3-チエニル基を意味する。

上記「シクロヘキセニル基」とは、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基または3-シクロヘキセニル基を意味する。

上記「1H-ピリジン-2-オン-イル基」とは、「1H-ピリジン-2-オン」から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基を意味し、具体例としては式

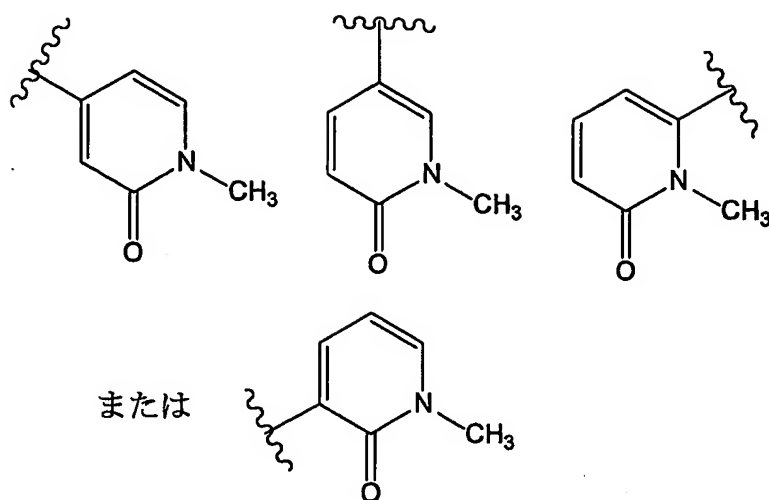


があげられる。

上記「1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-イル基」とは、「1-メチル-1H-ピリジン-2-オン」から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基を意味し、具体例としては式

15

- 17 -



があげられる。

上記「フェニル $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体例としてはベンジル基、フェ

5 ネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

上記「ピリジル $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「ピリジル基」で置換した基を意味し、具体例としては、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基または4-ピリジルメチル基などがあげられる。

10 上記「ピリジルメチル基」とは、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基または4-ピリジルメチル基を意味する。

上記「ピリジロキシ基」とは、2-ピリジロキシ基、3-ピリジロキシ基または4-ピリジロキシ基を意味する。

15 上記「ピリジルメチロキシ基」とは、2-ピリジルメチロキシ基、3-ピリジルメチロキシ基または4-ピリジルメチロキシ基を意味する。

上記「シアノフェニル基」とは、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基または4-シアノフェニル基を意味する。

上記「カルバモイルフェニル基」とは、2-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基または4-カルバモイルフェニル基を意味する。

上記「シアノフェニルオキシ基」とは、2-シアノフェニルオキシ基、3-シアノフェニルオキシ基または4-シアノフェニルオキシ基を意味する。

- 上記「カルバモイルフェニルオキシ基」とは、2-カルバモイルフェニルオキシ基、3-カルバモイルフェニルオキシ基または4-カルバモイルフェニルオキシ基を意味する。
- 5

上記「クロロピリジル基」とは、前記定義「ピリジル基」中の任意の水素原子を塩素原子で置換した基を意味し、具体例としては2-クロロピリジン-3-イル基、2-クロロピリジン-4-イル基または6-クロロピリジン-3-イル基などがあげられる。

- 10 上記「メトキシピリジル基」とは、前記定義「ピリジル基」中の任意の水素原子をメトキシ基で置換した基を意味し、具体例としては2-メトキシピリジン-3-イル基、2-メトキシピリジン-4-イル基または6-メトキシピリジン-3-イル基などがあげられる。

- 上記「メトキシピリミジル基」とは、前記定義「ピリミジル基」中の任意の水素原子をメトキシ基で置換した基を意味し、具体例としては2-メトキシピリミジン-5-イル基または2-メトキシピリミジン-4-イル基などがあげられる。
- 15

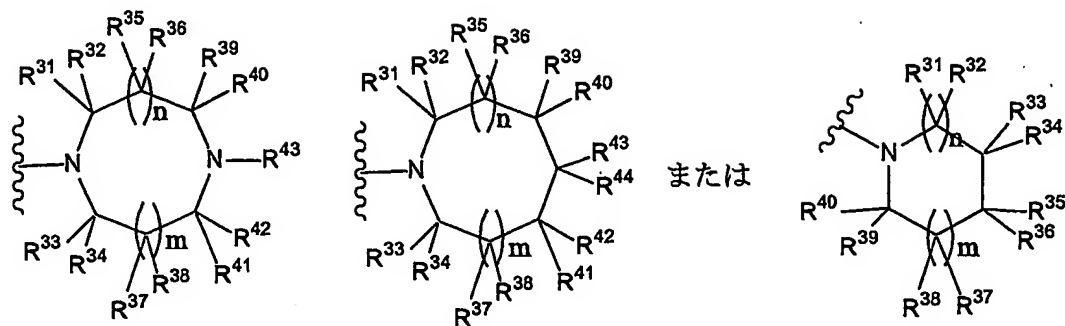
上記「環中の窒素原子が1または2個である、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員複素環」とは、

- 1)環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、
- 20 2)環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、
- 3)置換基を有していてもよい
- 4)単環式または二環式である非芳香族性の環を意味する。

具体的には、式



- 19 -



(式中、 $m$ および $n$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。 $R^{31}$ ないし $R^{44}$ におけるいずれか2つは一緒になって $C_{1-6}$ アルキレン基を形成してもよい。)で表わされる基を意味する。

## 5 [T<sup>1a</sup>の意義]

T<sup>1a</sup>は、「環中の窒素原子が1または2個である、アミノ基または $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を有していてもよい単環式4～8員複素環式基」を意味するが

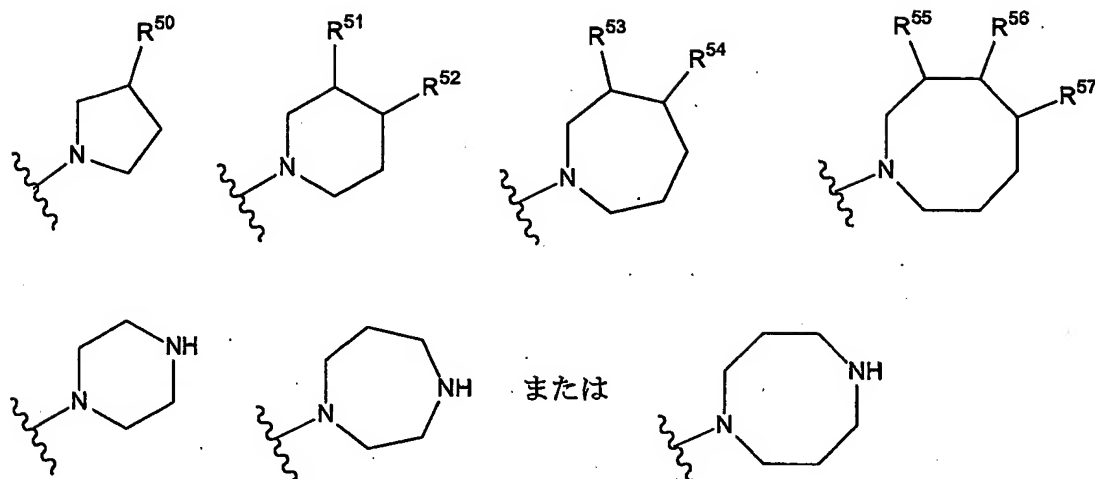
- ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- ②環式基の環を構成する原子中の窒素原子が1または2個であり、
- 10 ③置換基としてアミノ基または $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を有していてもよい、
- ④単環式非芳香族性の環式基を意味する。

上記「 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が1または2つ結合した窒素原子であることを意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブ  
15 ロピルアミノ基などが挙げられる。

(1) T<sup>1a</sup>として好適には、ピペラジン-1-イル基、[1, 4]ジアゼパネン-1-イル基、[1, 5]ジアゾカン-1-イル基、アミノ基もしくは $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基もしくは $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基もしくは $C_{1-6}$   
20 アルキルアミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、アミノ基もしくは $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を有していてもよいアゼパネン-イル基またはアミノ基もしくは $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を有していてもよいアゾカン-イル基であり、

- 20 -

(2) より好適には式



(式中、 $R^{50}$ はアミノ基またはメチルアミノ基を意味する； $R^{51}$ および $R^{52}$ のうちいずれか一方がアミノ基またはメチルアミノ基を意味し、もう一方は水素原子を意味する； $R^{53}$ および $R^{54}$ のうちいずれか一方がアミノ基またはメチルアミノ基を意味し、もう一方は水素原子を意味する； $R^{55} \sim R^{57}$ のうちいずれか一個がアミノ基またはメチルアミノ基を意味し、残り2個は水素原子を意味する。) で表わされる基であり、

(3) さらに好適にはピペラジン-1-イル基、3-アミノ-ピペリジン-1-イル基または3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル基であり、

(4) もっとも好適にはピペラジン-1-イル基である。

[ $T^{1b}$ の意義]

$T^{1b}$ は、ピペラジン-1-イル基、3-アミノ-ピペリジン-1-イル基または3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル基を意味するが、好適にはピペラジン-1-イル基である。

[ $X^{3a}$ の意義]

$X^{3a}$ は、酸素原子または硫黄原子を意味するが、好適には酸素原子である。

[ $X^{1a}$ の意義]

$X^{1a}$ は、水素原子、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基またはベンジル基

- 21 -

を意味するが、

(1) 好適には水素原子、2-ペンチニル基、2-ブチニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ベンジル基または2-ブテニル基であり、

(2) より好適には2-ブチニル基または2-ブテニル基であり、

5 (3) さらに好適には2-ブチニル基である。

[X<sup>1b</sup>の意義]

X<sup>1b</sup>は、水素原子、2-ペンチニル基、2-ブチニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ベンジル基または2-ブテニル基を意味するが、

(1) 好適には2-ブチニル基または2-ブテニル基であり、

10 (2) より好適には2-ブチニル基である。

[R<sup>1a</sup>の意義]

R<sup>1a</sup>は、「水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、シアノ基または式-A<sup>0</sup>-A<sup>1a</sup> (式中、A<sup>0</sup>は酸素原子、硫黄原子または-NA<sup>2a</sup>-で表わされる基を意味し、A<sup>1a</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、フェニル基、シアノフェニル基、カルバモイルフェニル基、ベンジル基、

15 ピリジルメチル基またはピリジル基を意味し、A<sup>2a</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する) で表わされる基」を意味するが、

(1) 好適には、水素原子、塩素原子、シアノ基、メトキシ基、エトキシ基、i-プロピルオキシ基、メチルチオ基、アリルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、フェニルオキシ基、シアノフェニルオキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、フェニルメチルオキシ基、(フェニルメチル) アミノ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリジルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基であり、

(2) より好適には、水素原子、メトキシ基、エトキシ基、i-プロピルオキシ基、

20 2-シアノフェニルオキシ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基であり、

(3) さらに好適には、水素原子、メトキシ基、エトキシ基またはi-プロピルオ

- 22 -

キシ基である。

[X<sup>2a</sup>の意義]

X<sup>2a</sup>は水素原子、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルキニル基、シクロヘキセニル基、1H-ピリジン-2-オン-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-イル基、  
 5 下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、  
 下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよい5または6員ヘテロアリール基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基または下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいピリジルC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味するが（置  
 10 換基群Bは塩素原子、臭素原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基からなる群を意味する。）、

(1) 好適には、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、2-メチルプロピル基、式-CH<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>（式中、R<sup>10</sup>はカルバモイル基、カルボキシ基、メ  
 15 トキシカルボニル基、シアノ基、シクロプロピル基またはメトキシ基を意味する。）で表わされる基、3-シアノプロピル基、アリル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-シクロヘキシニル、クロロピリジル基、メトキシピリジル基、メトキシピリミジル基、ピリジル基、フリル基、  
 20 チェニル基、ピリジルメチル基、1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいベンジル基または下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェネチル基であり（置換基群Yは塩素原子、臭素原子、メトキシ基、シアノ基、ビニル基およびメチル基からなる群である）、  
 25

(2) より好適には、メチル基、n-プロピル基、アリル基、2-プロピニル基、

- 23 -

2-ブチニル基、シクロプロピルメチル基、フェニル基、3-ピリジル基、3-フリル基、3-チエニル基、2-メトキシ-5-ピリミジニル基、2-メトキシ-5-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基または1H-ピリジン-2-オン-5-イル基であり、

- 5 (3) さらに好適にはメチル基、アリル基、シクロプロピルメチル基、3-ピリジル基、3-フリル基、2-メトキシ-5-ピリミジニル基、2-メトキシ-5-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基または1H-ピリジン-2-オン-5-イル基である。

- 前記 $T^{1a}$ または $T^{1b}$ 、 $X^{3a}$ 、 $X^{1a}$  または $X^{1b}$ 、 $R^{1a}$ 、 $X^{2a}$  の意義において好適な  
 10 基を示したが、 $T^{1a}$ または $T^{1b}$ 、 $X^{3a}$ 、 $X^{1a}$  または $X^{1b}$ 、 $R^{1a}$ 、 $X^{2a}$  からなる群から好適な基を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物を具体的な化合物として挙げることができる。

- 上記「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または3個の置換基を有していてもよい」と同意義である。当該置換基とは  
 15 具体例としては、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) トリフルオロメチル基、

- 20 (5) 式- $T^2$ - $T^3$ (式中、 $T^2$ は、単結合、 $C_{1-6}$ アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR<sup>T</sup>-、式-CO-NR<sup>T</sup>-、式-NR<sup>T</sup>-CO-、式-SO<sub>2</sub>-NR<sup>T</sup>-または式-NR<sup>T</sup>-SO<sub>2</sub>-で表わされる基を意味し、 $T^3$ およびR<sup>T</sup>は、それぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5~1  
 25 0員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $T^3$ およびR

- 24 -

T<sup>1</sup>はそれぞれ独立して下記置換基T群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。ただし、T<sup>2</sup>が単結合でありT<sup>3</sup>が水素原子である場合を除く。

<置換基T群>

置換基T群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基およびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基で表わされる基からなる群。)で表わされる基など置換基をあげることができる。

本発明における「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。

無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

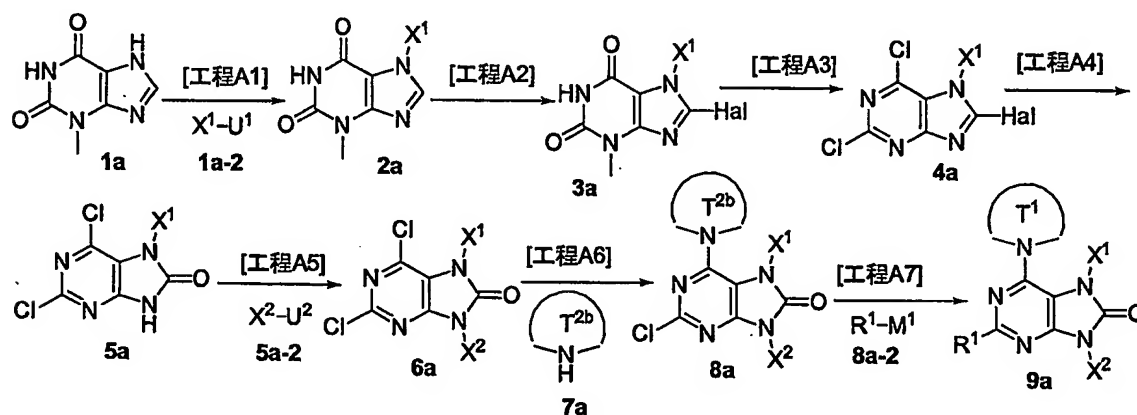
酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられる。

以下、製造方法における各記号の意味について説明する。R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3a</sup>およびT<sup>1</sup>は、前記定義と同意義を意味する。U<sup>1</sup>、U<sup>2</sup>は脱離基（塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、p-トルエンスルフォニル

- 25 -

- オキシ基、 $-B(OH)_2$ 、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル基、または式 $-Sn(R^z)_3$ (式中、 $R^z$ は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基など)を意味する。Halは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を意味する。 $M^1$ は水素原子、ナトリウム原子、カリウム原子、リチウム原子、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^z)_3$ (式中、 $R^z$ は前記定義と同意義を意味する。)などを意味する。 $Y$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、もしくは水素原子を意味する。 $P^1$ 、 $P^2$ は、それぞれ独立してベンジル基、ピバリルオキシメチル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、シアノエチル基等のアミノ基の保護基を意味する。 $T^{2b}$ は $T^1$ と同意義の基もしくは保護基(  $t$ -ブトキシカルボニル基など)を結合したアミノ基を有する $T^1$ を意味する。

# <製造方法A>



## [工程A1]

- 本工程は化合物(1a) [CAS No. 1076-22-8]と化合物(1a-2)を置換反応させることにより、化合物(1a)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(2a)を得る工程である。

- 化合物(1a-2)が、式 $X^1-U^1$ (式中、 $X^1$ および $U^1$ は前記定義とそれぞれ同意義を意味する)で表わされる求電子試薬、具体的にはヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、

- 26 -

1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどである場合、以下の条件で反応を行うことができる。この場合、化合物(1a-2)は化合物(1a)に対して1~2当量用いることが好ましい。

- 5 置換反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、化合物(1a)に対して塩基は1~2当量用いることが好ましい。
- 10

- 導入するX<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基の場合、化合物(1a-2)としては、具体的に例えば、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸など用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(1a-2)を化合物(1a)に対して1~10当量用いることが好ましい。
- 15

- この場合、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の塩基および、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等の銅触媒の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、銅触媒を化合物(1a)に対して0.1~2当量用いることが好ましい。
- 20
- 25

[工程A2]



- 27 -

本工程は化合物(2a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(3a)を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体例としては、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド等をあげることができる。このようなハロゲン化剤は化合物(2a)に対して1~4当量用いることが好ましい。

ハロゲン化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

#### 10 [工程A3]

本工程は化合物(3a)をクロル化して、化合物(4a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物(3a)およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、アセトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

#### [工程A4]

本工程は化合物(4a)の加水分解反応により、化合物(5a)を得る工程である。

酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を用い、ジメチルスルホキシド(含水)、N-メチルピロリドン(含水)、テトラヒドロフラン(含水)または水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、0℃から150℃で反応を行うことができる。塩基は化合物(4a)に対して1~10当量用いることが好ましい。

#### [工程A5]

25 本工程は化合物(5a)と化合物(5a-2)を置換反応させることにより、化合物(6a)を得る工程である。なお、X<sup>2</sup>が水素原子の場合、この工程は省くこと

ができる。

化合物(5a-2)が、式 $X^2-U^2$ (式中、 $X^2$ および $U^2$ は前記定義とそれぞれ同意義を意味する)で表わされる求電子試薬、具体的にはヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、  
5 1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどである場合、以下の条件で反応を行うことができる。この場合、化合物(5a)に対して化合物(5a-2)を1~2当量用いることが好ましい。

置換反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチル  
10 スルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、  
15 リルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、塩基は化合物(5a)に対して1~2当量用いる事が好ましい。

導入する $X^2$ が置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基または置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基の場合、化合物(5a-2)としては、  
20 具体的に例えば、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸など用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(5a-2)を化合物(5a)に対して1~10当量用いる事が好ましい。

この場合、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリ  
25 ドン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の塩基および、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸

銅 (I I)、塩化銅 (I I)、よう化銅 (I I) 等の銅触媒の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、銅触媒を化合物 (5 a) に対して0.1～2当量用いることが好ましい。

[工程A6]

- 5 本工程は化合物 (6 a) に化合物 (7 a) を反応させて、化合物 (8 a) を得る工程である。この場合、化合物 (7 a) は化合物 (6 a) に対して1～4当量用いることが好ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは無溶媒で、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、または非存在下、化合物 (6 a) および化合物 (7 a) を混合し、0℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

[工程A7]

- 15 本工程は化合物 (8 a) に化合物 (8 a-2) を置換反応させることにより、化合物 (8 a) の2位に置換基を導入し、化合物 (9 a) を得る工程である。

化合物 (8 a-2) としては、式  $R^1-M^1$  (式中、 $R^1$  および  $M^1$  は前記定義とそれぞれ同意義を意味する) で表わされる、適当な塩基の存在下もしくは非存在下で求核反応剤となりうる化合物ならかまわないが、好適例として具体的にはメタノール、  
20 n-プロパノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール等のアルキルアルコール類、フェノール、サリチルアミド等のアリールアルコール類、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等のアルキルアミン類、アニリン等のアリールアミン類、メタンチオール、t-ブチルメルカプタン等のアルキルメルカプタン類、チオフェノール等のアリールメルカプタン類、その他有機リチウム反応  
25 剤、グリニャール反応剤、有機銅反応剤などをあげることができる。この場合、化合物 (8 a-2) は化合物 (8 a) に対して1～10当量または重量比で5～10

- 30 -

0倍用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

- 5 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。この場合、化合物(8a)に対して塩基は1～10当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。
- 10

- またパラジウム触媒等の遷移金属触媒存在下、化合物(8a-2)としてM<sup>1</sup>がMgCl、MgBr、Sn(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>(式中、R<sup>2</sup>は前記定義と同意義を意味する)などである化合物を用いて、化合物(8a)と反応させ、化合物(9a)を得ることができる。この場合、化合物(8a-2)は化合物(8a)に対して1～50当量用いることが好ましい。
- 15

- この場合、反応溶媒としては、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。
- 20

- 金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は化合物(8a)に対して0.01～2当量用いることが好ましい。
- 25

反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド

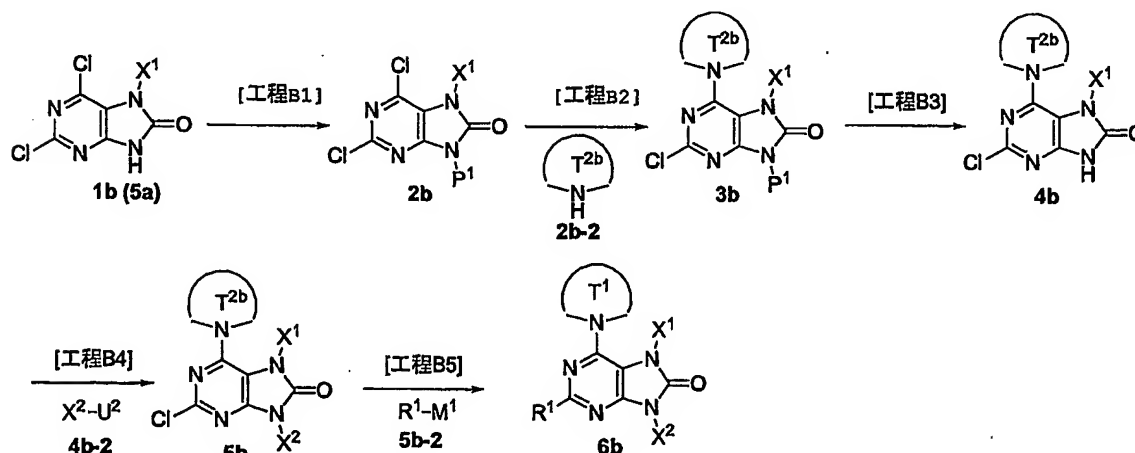
- 31 -

存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して1～5当量用いることが好ましい。

- 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃で、反応を行うことができる。

- 化合物(8a)中のT<sup>2b</sup>においてt-ブトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する場合、[工程A7]の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、用いた保護基によって方法は異なり、当該脱離基の脱離に一般的に用いられる条件を用いることができるが、例えば保護基がt-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸またはギ酸等を用いて脱保護することができる。

#### <製造方法B>



- 32 -

本工程は化合物（1 b）（製造方法A中の化合物5 a）の9位のアミノ基を保護して、化合物（2 b）を得る工程である。反応条件は、用いるアミノ基の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

- 5     アミノ基の保護試薬としては、一般的にアミノ基の保護基の導入に用いられる試薬を用いることができるが、具体例としては、クロロメチルピバレート等を用いることができる。保護試薬は化合物（1 b）に対して1～2当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエ
- 10   タンなどを用いて反応を行うことができ、好ましくはN，N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。

- 反応は、塩基存在下で行うこともできる。この場合の塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いることができる。この場合、塩
- 15   基は化合物（1 b）に対して1～5当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

[工程B2]

- 本工程は化合物（2 b）に化合物（2 b-2）を反応させて、化合物（3 b）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A [工程A6] と同様な条件が適用
- 20   できる。

[工程B3]

本工程は化合物（3 b）の9位アミノ基の保護基を脱保護して、化合物（4 b）を得る工程である。

- 反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えば保護基がピバリルオキシメチ
- 25   ル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]

- 33 -

ー7-ウンデセン等の塩基の存在下、0℃から150℃で反応を行うことができる。  
この場合、塩基は化合物(3b)に対して0.1～2当量用いることが好ましい。

## [工程B4]

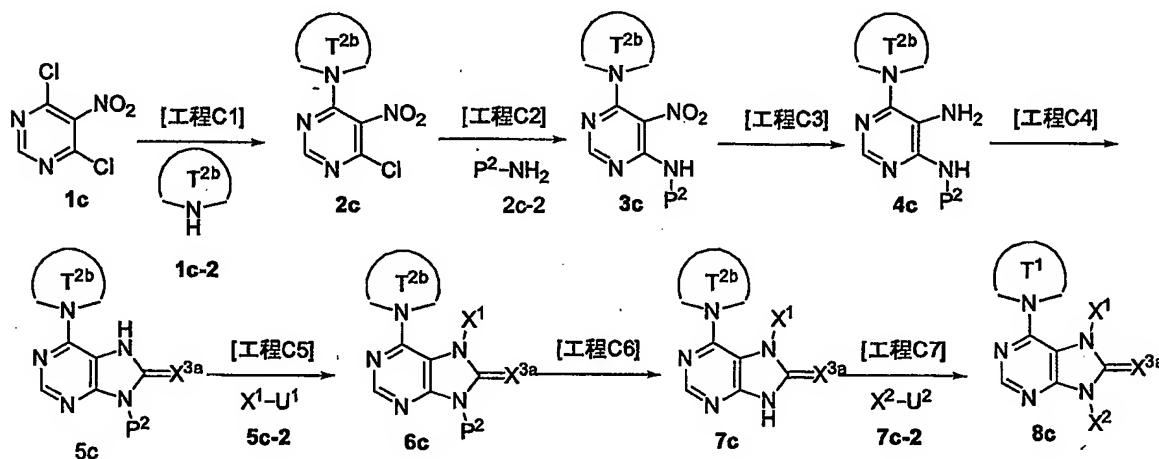
本工程は化合物(4b)と化合物(4b-2)を置換反応させることにより、化合物(4b)の9位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(5b)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A5]と同様な条件が適用できる。

## [工程B5]

本工程は化合物(5b)に化合物(5b-2)を置換反応させることにより、化合物(5b)の2位に置換基を導入し、化合物(6b)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A7]と同様な条件が適用できる。

尚、[工程B2]において、例えばt-ブトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物(2b-2)を導入した場合、[工程B5]の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A[工程A7]で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

## 15 &lt;製造方法C-1&gt;



## [工程C1]

本工程は4,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(1c)[CAS No. 4316-93-2]に化合物(1c-2)を反応させて、化合物(2c)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A6]と同様な条件が適用でき

- 34 -

る。

#### [工程C 2]

本工程は化合物 (2 c) に、アミノ基が  $P^2$  で保護されたアミン (2 c-2) を反応させて、化合物 (3 c) を得る工程である。この場合、アミン (2 c-2) は

5 1~10 当量用いることが望ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは無溶媒で、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、または非存在下、

10 化合物 (2 c) および化合物 (2 c-2) を混合し、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

#### [工程C 3]

本工程は化合物 (3 c) のニトロ基を還元して、化合物 (4 c) を得る工程である。

15 反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば水素雰囲気下あるいは2~3 当量のヒドラジン存在下、金属触媒を用いて、接触還元を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水、またはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は化合物 (3 c) に対して質量比で0. 5~20%の量を用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

#### [工程C 4]

本工程は化合物 (4 c) を、化合物 (5 c) に変換する工程である。

25 反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キ



- 35 -

シレン等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、または非存在下、炭酸N, N' -ジスクシンイミジル、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、チオカルボニルジイミダゾール等と、0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。炭酸N, N' -ジスクシンイミジルの場合、  
5 1～10当量用いることが好ましい。

## [工程C5]

本工程は化合物(5c)と化合物(5c-2)を置換反応させることにより、化合物(5c)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(6c)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法A[工程A1]と同様な条件が適用できる。

## 10 [工程C6]

本工程は化合物(6c)の9位アミノ基の保護基P<sup>2</sup>を脱保護して、化合物(7c)を得る工程である。

反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えば保護基がシアノエチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混液中、ナトリウム  
15 メトキシド、水素化ナトリウム等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて得ることができる。この場合、塩基は化合物(6c)に対して1～10当量用いることが好ましい。

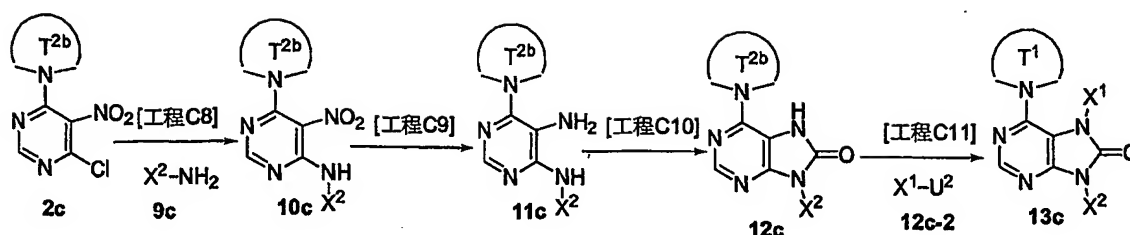
## [工程C7]

本工程は化合物(7c)と化合物(7c-2)を置換反応させることにより、化合物(7c)の9位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(8c)を得る工程である。  
20 反応条件としては、製造方法A[工程A5]と同様な条件が適用できる。

尚、[工程C1]において、例えばt-ブトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物(1c-2)を導入した場合、[工程C7]の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A[工程  
25 A7]で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

<製造方法C-2>

- 36 -



## [工程 C 8]

本工程は化合物 (2 c) に、アミン (9 c) を反応させて、化合物 (10 c) を得る工程である。この場合、アミン (9 c) は 1 ~ 10 当量用いることが望ましい。

- 5 反応条件としては、特に制限されるものではないが、製造方法 C-1 [工程 C 2] と同様の条件が適用できる。

## [工程 C 9]

本工程は化合物 (10 c) のニトロ基を還元して、化合物 (11 c) を得る工程である。反応条件としては、製造方法 C [工程 C 3] と同様な条件が適用できる。

## 10 [工程 C 10]

本工程は化合物 (11 c) を、環状ウレア (12 c) に変換する工程である。反応条件としては、製造方法 C [工程 C 4] と同様な条件が適用できる。

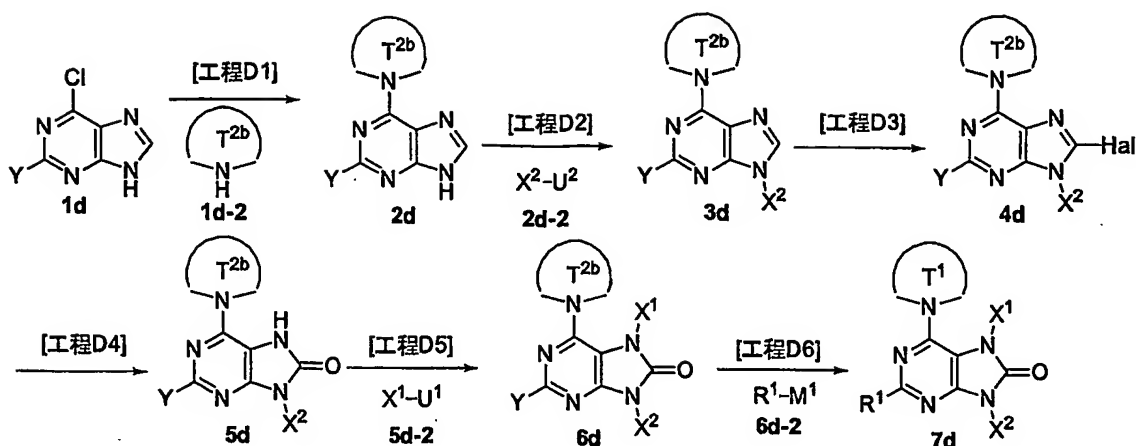
## [工程 C 11]

- 15 本工程は化合物 (12 c) と化合物 (12 c-2) を置換反応させることにより、化合物 (12 c) の 7 位のアミノ基に置換基を導入し、化合物 (13 c) を得る工程である。反応条件としては、製造方法 A [工程 A 1] と同様な条件が適用できる。

なお T<sup>2b</sup> が例えば t-ブトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する場合、[工程 C 11] の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法 A [工程 A 7] で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

<製造方法 D>

- 37 -



## [工程D1]

本工程は化合物(1d)に化合物(1d-2)を反応させて、化合物(2d)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A6]と同様な条件が適用  
5 できる。

## [工程D2]

本工程は化合物(2d)と化合物(2d-2)を置換反応させることにより、化合物(2d)の9位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(3d)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A5]と同様な条件が適用できる。

## 10 [工程D3]

本工程は化合物(3d)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(4d)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A2]と同様な条件が適用できる。

## [工程D4]

本工程は化合物(4d)の加水分解反応により、化合物(5d)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A4]と同様な条件が適用  
15 できる。

## [工程D5]

本工程は化合物(5d)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(6d)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A1]と同様な条件が適用  
20 できる。

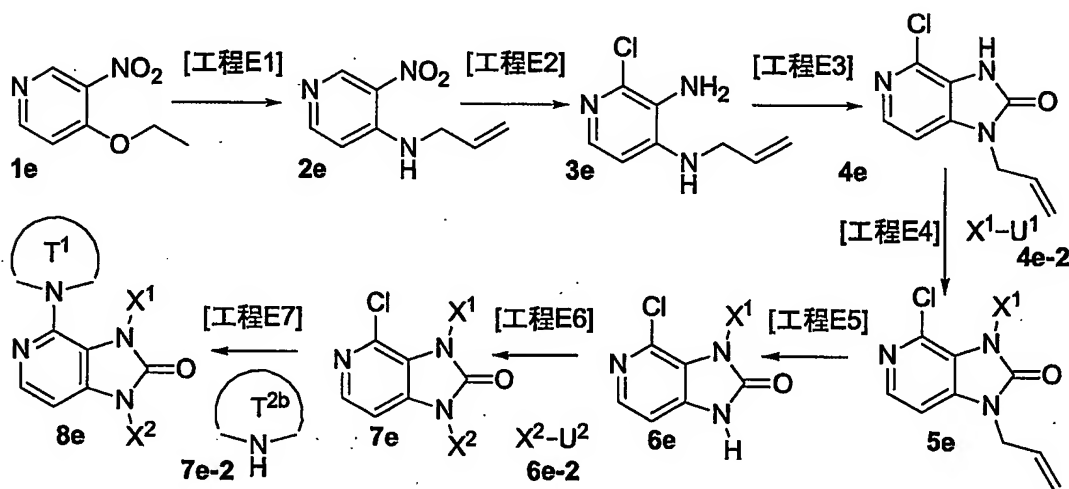
## 20 [工程D6]

- 38 -

Yが塩素原子等のハロゲン基である場合、化合物(6d)の2位に置換基を導入することができる。化合物(6d)に化合物(6d-2)を置換反応させることにより、化合物(6d)の2位に置換基を導入し、化合物(7d)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A7]と同様な条件が適用できる。なおYが水素原子の場合、この工程は省かれる。

尚、[工程D1]において、例えばt-ブトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物(1d-2)を導入した場合、[工程D6]の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A[工程A7]で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

#### 10 <製造方法E>



#### [工程E1]

本工程は4-エトキシ-3-ニトロピリジン塩酸塩(1e)[CAS No. 94602-04-7]にアリルアミンを反応させ、化合物(2e)を得る工程である。この場合、アリルアミンは化合物(1e)に対して1~20当量用いることが好ましい。

反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

#### [工程E2]

- 39 -

本工程は化合物(2e)をクロル化しながら、還元することにより、化合物(3e)を得る工程である。

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。この場合、還元剤は、化合物(2e)に対して4～20当量用いることが好ましい。溶媒としては濃塩酸  
5 を用いることができる。反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。  
[工程E3]

本工程は化合物(3e)を環状ウレア(4e)に変換する工程である。反応条件としては、製造方法C[工程C4]と同様な条件が適用できる。

[工程E4]

10 本工程は化合物(4e)と化合物(4e-2)を反応させ、化合物(5e)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A1]と同様な条件が適用できる。

[工程E5]

15 本工程は化合物(5e)のアリル基を脱離させて化合物(6e)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、20℃から100℃で、オスミウム酸および過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ、化合物(6e)を得ることができる。

20 [工程E6]

本工程は化合物(6e)と(6e-2)とを反応させることにより、化合物(6e)の1位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(7e)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A5]と同様な条件が適用できる。

[工程E7]

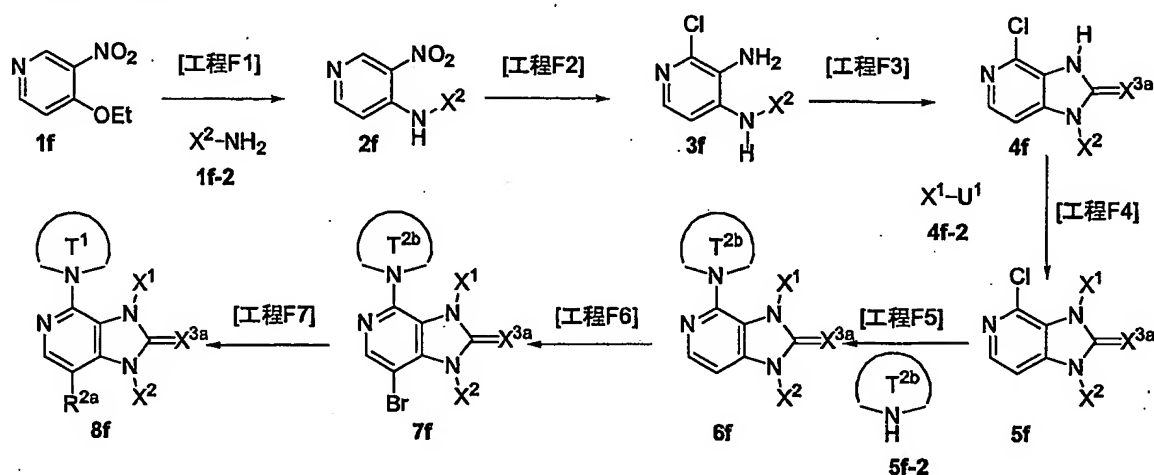
25 本工程は化合物(7e)に化合物(7e-2)を反応させて、化合物(8e)を得る工程である。反応条件としては、製造方法A[工程A6]と同様な条件が適用

- 40 -

できる。

尚、[工程E 7]において、例えば *t*-ブトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物(7e-2)を導入した場合、[工程E 7]の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A [工程A 7]で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

# <製造方法F>



## [工程F 1]

本工程は化合物(1f)に化合物(1f-2)を反応させ、化合物(2f)を得る工程である。

反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。この場合、化合物(1f-2)は化合物(1f)に対して5~100当量を用いることが好ましい。

## 15 [工程F 2]

本工程は化合物(2f)をクロル化しながら、還元することにより、化合物(3f)を得る工程である。反応条件としては、製造方法E [工程E 2]と同様な条件が適用できる。

## [工程F 3]

20 本工程は化合物(3f)を化合物(4f)に変換する工程である。反応条件とし

ては、製造方法C〔工程C 4〕と同様な条件が適用できる。

〔工程F 4〕

本工程は化合物（4 f）の3位のアミノ基に置換基を導入し、化合物（5 f）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A〔工程A 1〕と同様な条件が適用  
5 できる。

〔工程F 5〕

本工程は化合物（5 f）に化合物（5 f - 2）を反応させて、化合物（6 f）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A〔工程A 6〕と同様な条件が適用  
できる。

10 〔工程F 6〕

本工程は化合物（6 f）にハロゲン化剤を反応させ、化合物（7 f）を得る工程である。反応条件としては、製造方法A〔工程A 2〕と同様な条件が適用できる。

〔工程F 7〕

本工程は化合物（7 f）に触媒および塩基の存在下、求核剤を反応させ、化合物  
15 （8 f）を得る工程である。

求核剤としては、フェノールまたはアニリンの誘導体等を用いることができ、求核剤は化合物（7 f）に対して1～3当量を用いることが好ましい。塩基としては炭酸セシウム等を用いることができ、塩基は化合物（7 f）に対して1～3当量を用いることが好ましい。触媒としては塩化銅（I）等の銅触媒および2，2，6，  
20 6-テトラメチル-3，5-ヘプタジオンを用いることができ、それぞれ0.001～0.2当量を用いることが好ましい。反応溶媒としては1-メチル-2-ピロリドン、N，N-ジメチルホルムアミド等を用いることができる。反応は20℃から150℃で行うことができる。

尚、〔工程F 5〕において、例えばt-ブトキシカルボニル基のような保護基により保護されたアミノ基を有する化合物（5 f - 2）を導入した場合、〔工程F  
25 7〕の後、続いて脱保護を行う。脱保護反応の条件については、製造方法A〔工程

A 7] で示した脱保護の条件と同様な条件が適用できる。

以上が本発明にかかる化合物 (I) の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物、あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物 (I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

- 10 本発明に係る化合物 (I) が化合物 (I) の塩または化合物 (I) の水和物として得られる場合、前記の化合物 (I) のフリー体に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物 (I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等)

- 15 は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等) を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、ト  
20 ローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により  
25 製剤化される。

例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許



容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア

- 44 -

末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。

これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、  
5 等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具  
10 体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することが  
15 できるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与  
20 量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類  
25 等に応じて適宜選ぶことができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感

- 45 -

受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-100mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 $\mu$ g/kg-3000 $\mu$ g/kgであり、好ましくは約3 $\mu$ g/kg-1000 $\mu$ g/kgである。

5

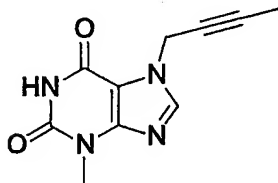
#### 発明を実施するための最良の形態

本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。なお、本実施例中に明記されている「逆相系高速液体クロマトグラフィーによる精製」とは、特に記載のない限り、アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いる逆相系高速液体クロマトグラフィー精製を意味する。

なお、下記の化合物名の前の数字は実施例番号を示し、また該実施例番号は化合物番号を示す。

#### 15 実施例1 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-9-メチル-6-(ピペラジ ン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

1a) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン



20 3-メチルキサンチン[CAS No. 1076-22-8]100gおよびN,N-ジメチルホルムアミド1000mlの混合物に、1-ブロモ-2-ブチン55.3mlおよび無水炭酸カリウム84.9gを加え、この反応溶液を室温にて18時間攪拌した。反応後、反応溶液に1000mlの水を加え、室温で1時間攪拌後、白色沈殿物を濾取した。得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗

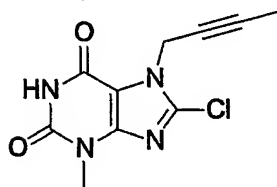
- 46 -

浄し、標記化合物 112g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 1.16 (br. s, 1H)

- 5 1 b) 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン



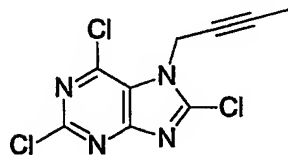
7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

- 112g を N, N-ジメチルホルムアミド 2200ml に溶解し、これに N-クロ  
10 ロコハク酸イミド 75.3g を加え、この反応溶液を室温にて 5 時間攪拌した。反  
応後、反応溶液に 2200ml の水を加え、室温で 1.5 時間攪拌後、白色沈殿物  
を濾取した。得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記  
化合物 117g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 15 δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br. s, 1H)

1 c) 7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン



- 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2,  
20 6-ジオン 2.52g および オキシ塩化リン 100ml の混合物を 120℃ にて 1  
4 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、五塩化リン 4.15g を加  
え、反応溶液をさらに 120℃ にて 24 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し

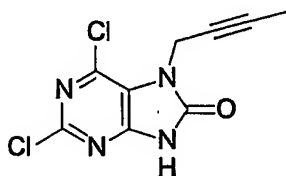
- 47 -

その後、減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：３）にて精製し、標記化合物 2.40 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

1 d) 7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7,9-ジヒドロプリン-8-オン



10

7-(2-ブチニル)-2,6,8-トリクロロ-7H-プリン 1.0 g をジメチルスルホキシド 20 ml に溶解し、これに酢酸ナトリウム 595 mg および炭酸水素ナトリウム 366 mg を加えた。この反応溶液を室温にて 12 時間攪拌後、反応溶液に 1 N 塩酸水 5.0 ml および水を 80 ml 加えた。この反応溶液を室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物を濾取した。得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 800 mg を得た。

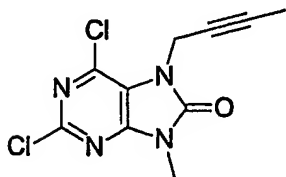
15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (t, J=2.4Hz, 3H) 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H) 12.95 (br. s, 1H)

MS m/e (ESI) 257 (MH<sup>+</sup>)

1 e) 7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-9-メチル-7,9-ジヒドロプリン-8-オン



20

- 48 -

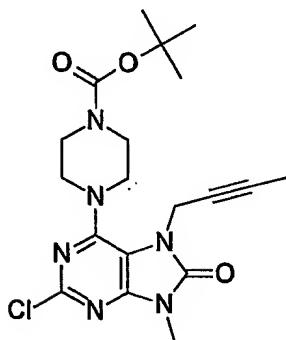
7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7,9-ジヒドロプリン-8-オン  
435mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これにヨウ化メチ  
ル158 $\mu$ lおよび無水炭酸カリウム468mgを加えた。この反応溶液を室温に  
て12時間攪拌後、反応溶液に水を50ml加えた。室温で1時間攪拌後、白色沈  
5 殿物を濾取した。得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、  
標記化合物355mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.78 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.33 (s, 3H) 4.76 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 271 ( $\text{MH}^+$ )

10 1f) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,  
9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル



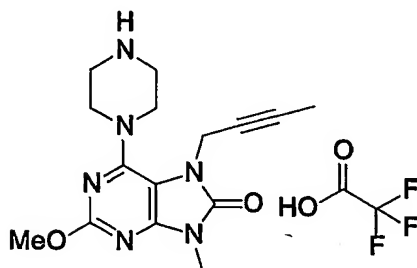
7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-9-メチル-7,9-ジヒドロプリ  
ン-8-オン334mgをアセトニトリル5mlに溶解し、これにピペラジン-1  
15 -カルボン酸 t-ブチルエステル300mgおよびトリエチルアミン190 $\mu$ l  
を加え、この反応溶液を室温にて96時間攪拌した。反応後、反応溶液に1N塩酸  
水を3ml、水を10ml加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽  
和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、有機層を減圧下濃縮し、  
20 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：3) に  
て精製し、標記化合物312mgを得た。

- 49 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.47 (s, 9H) 1.77 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.41 (s, 3H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.63 (q, J=2.4Hz, 2H)

1 g) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-  
5-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-  
ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエ  
ステル 8 mg をメタノール 0.5 ml に溶解し、これに水素化ナトリウム (60-  
10 72%, 油性) 5 mg を加えた。80℃にて4時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化ア  
ンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残  
渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。  
残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.26 mg を  
得た。

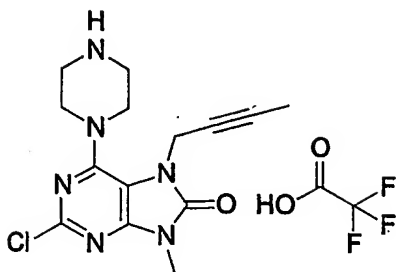
15 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.41-3.45 (m, 4H) 3.60-3.64 (m, 4H)  
3.97 (s, 3H) 4.66 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 317 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 2 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-6-(ピペラジ  
20-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

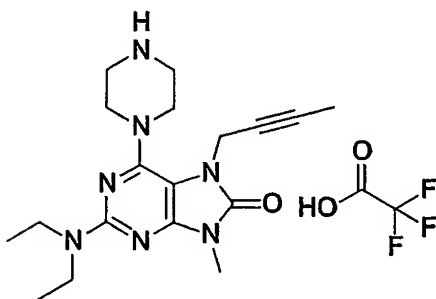
- 50 -



- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 1 f) 15 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 11.07 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 321 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 3 7- (2-ブチニル) -2-ジエチルアミノ-9-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



10

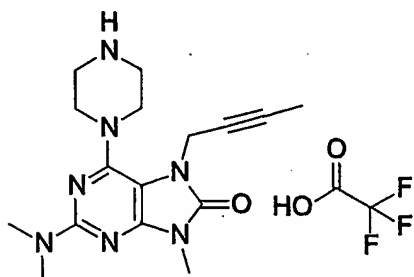
- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 1 f) 4 mg を1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、これにジエチルアミン 50 μl を加えた。反応溶液を 80℃ にて4時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.63 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 358 (M+H)<sup>+</sup>



- 51 -

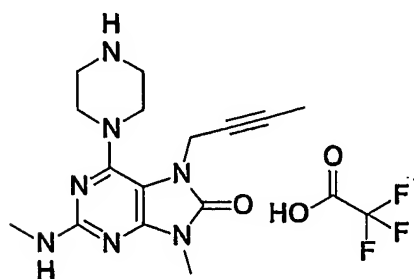
実施例4 7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例3において、4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-  
5 -オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステルを10mg、ジエチルアミンの代わりにジメチルアミン  
30 $\mu$ lを用いて実施例3と同様に処理し、標記化合物5.96mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 330(M+H)<sup>+</sup>

実施例5 7-(2-ブチニル)-9-メチル-2-メチルアミノ-6-(ピペラ  
10 ジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

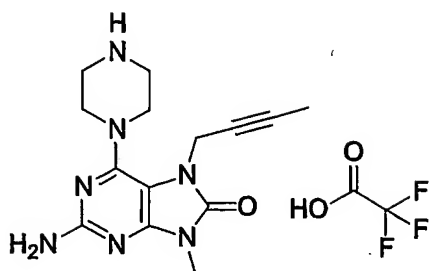


実施例4において、ジエチルアミンの代わりにメチルアミン(40%メタノール  
溶液)50 $\mu$ lを用いて実施例4と同様に処理し、標記化合物4.35mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 316(M+H)<sup>+</sup>

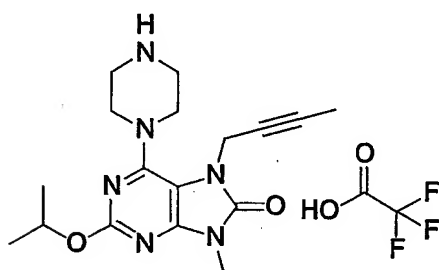
15 実施例6 2-アミノ-7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペラジン-  
1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 52 -



実施例 4 において、ジエチルアミンの代わりにアンモニア水 (28~30%) 30  $\mu$  l を用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物 0.84 mg を得た。

実施例 7     7-(2-ブチニル)-2-イソプロポキシ-9-メチル-6-(ピ  
5     ペラジーン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

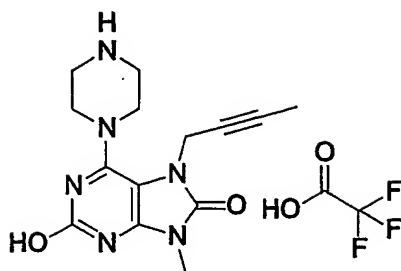


4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-  
ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエ  
ステル (化合物 1 f) 5 mg をイソプロパノール 0.5 ml に溶解し、これに水素  
10     化ナトリウム (60-72%、油性) 5 mg を加えた。反応溶液を 80℃ にて 4 時  
間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し  
た。得られた有機層を濃縮、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室  
温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製  
し、標記化合物 1.56 mg を得た。

15     MS  $m/e$  (ESI) 345 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

実施例 8     7-(2-ブチニル)-2-ヒドロキシ-9-メチル-6-(ピペラジ  
ン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

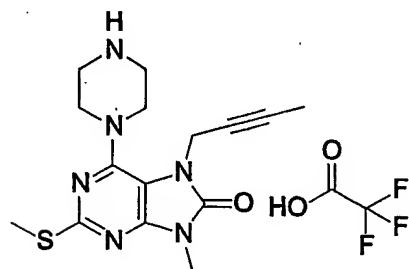
- 53 -



4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-  
 ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエ  
 ステル (化合物1 f) 5 mg を1-メチル-2-ピロリドン0. 3 ml に溶解し、  
 5 これに4-メトキシベンジルアルコール30  $\mu$  l および水素化ナトリウム (60-  
 72%、油性) 5 mg を加えた。反応溶液を80℃にて4時間攪拌後、反応溶液に  
 飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を  
 濃縮、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃  
 縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物1. 5  
 10 6 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 303 (M+H)<sup>+</sup>

実施例9 7- (2-ブチニル) -2-メチルスルフェニル-9-メチル-6-  
(ピペラジーン-1-イル) -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢  
酸塩



15

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-  
 ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエ  
 ステル (化合物1 f) 5 mg を1-メチル-2-ピロリドン0. 3 ml に溶解し、

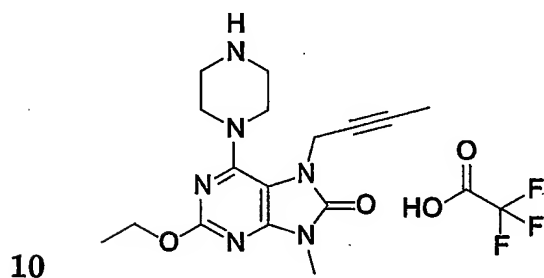
- 54 -

これにメチルメルカプタン（30%、メタノール溶液）50  $\mu$ l および無水炭酸カリウム5mgを加えた。反応溶液を60℃にて4時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。

- 5 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物1.87mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 333 (M+H)<sup>+</sup>

実施例10 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-9-メチル-6-(ピペラジ  
ン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物1f) 15mgを1-メチル-2-ピロリドン0.3mlに溶解し、これにエタノール300  $\mu$ l および炭酸セシウム15mgを加えた。反応溶液を70℃にて12時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物8.50mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

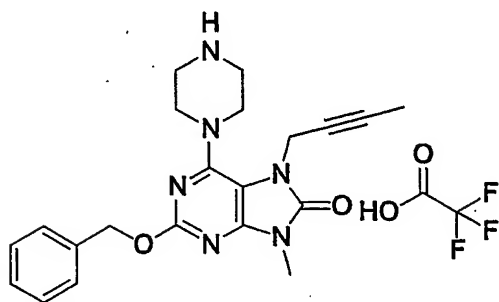
- 15  $\delta$  1.44 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.40 (s, 3H) 3.47 (m, 4H) 3.65 (m, 4H) 4.44 (2H, J=7.0Hz, 2H) 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 331 (M+H)<sup>+</sup>

実施例11 2-ベンジルオキシ-7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピ

- 55 -

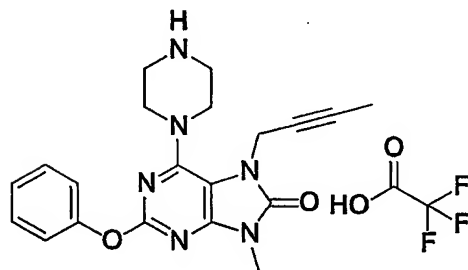
ペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 10 において、エタノールの代わりにベンジルアルコール 30  $\mu$  l を用いて実施例 10 と同様に処理し、標記化合物 11. 28 mg を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 393 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 12 7-(2-ブチニル)-9-メチル-2-フォノキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



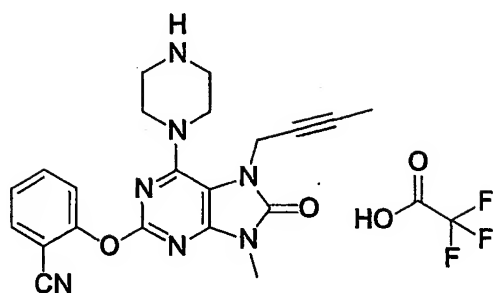
実施例 10 において、エタノールの代わりにフェノール 20 mg を用いて実施例

10 と同様に処理し、標記化合物 11. 83 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 13 2-[7-(2-ブチニル)-9-メチル-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルオキシ] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

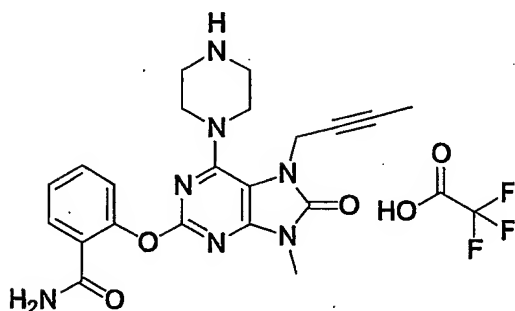
- 56 -



実施例 10 において、エタノールの代わりに 2-シアノフェノール 10 mg を用いて実施例 10 と同様に処理し、標記化合物 11.83 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 (M+H)<sup>+</sup>

- 5 実施例 14 2-[7-(2-ブチニル)-9-メチル-8-オキソ-6-(ピペラジニン-1-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルオキシ]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩



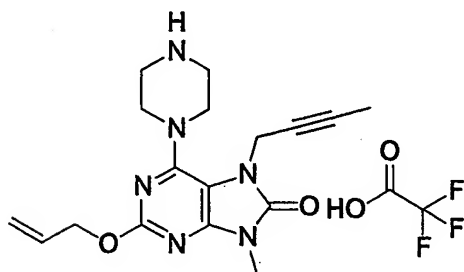
- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 1 f) 8 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、これにサリチルアミド 10 mg および炭酸セシウム 10 mg を加えた。反応溶液を 80℃ にて 14 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、  
15 この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.54 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 15 2-アリルオキシ-7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペ

- 57 -

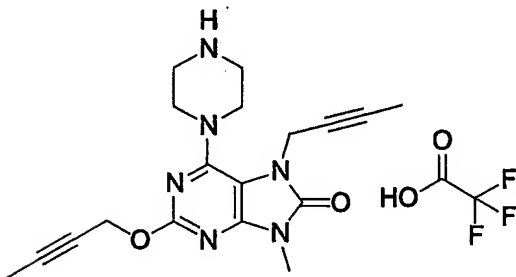
ラジシン-1-イル) -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 14 において、サリチルアミドの代わりにアリアルアルコール  $30 \mu\text{l}$  を用いて実施例 14 と同様に処理し、標記化合物 1.  $20 \text{ mg}$  を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI)  $343 (M+H)^+$

実施例 16 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブチニルオキシ)-9-メチル-6-(ピペラジシン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

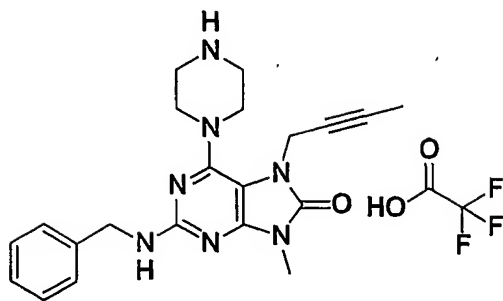


10 実施例 14 において、サリチルアミドの代わりに 2-ブチン-1-オール  $30 \mu\text{l}$  を用いて実施例 14 と同様に処理し、標記化合物 1.  $20 \text{ mg}$  を得た。

MS  $m/e$  (ESI)  $355 (M+H)^+$

実施例 17 2-ベンジルアミノ-7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペラジシン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 58 -

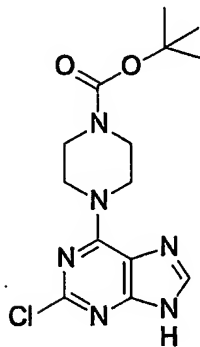


- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 1 f) 15 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、  
 5 これにベンジルアミン 50  $\mu$  l を加えた。反応溶液を 70℃ にて 12 時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 9.78 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

10 実施例 18 2-クロロ-9-メチル-7-(2-ペンチニル)-6-(ピペラジ  
ン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

18 a) 4-(2-クロロ-9H-プリン-6-イル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



- 15 2,6-ジクロロプリン [CAS No. 5451-40-1] 5.0 g をアセトニトリル 70 ml に溶解し、これにピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.93 g およびトリエチルアミン 4.1 ml を加え、反応溶液を室温にて 2

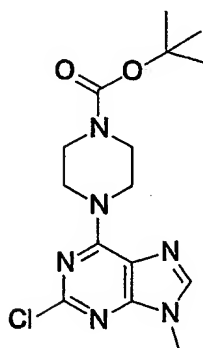


- 59 -

2時間攪拌した。反応溶液に水を200ml加え、室温で1時間攪拌後、白色沈殿物を濾取した。得られた白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を8.5g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 5    δ 1.43 (s, 9H) 3.32 (m, 4H) 3.46 (m, 4H) 8.16 (s, 1H) 13.21 (br. s, 1H)  
18b) 4-(2-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル) ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

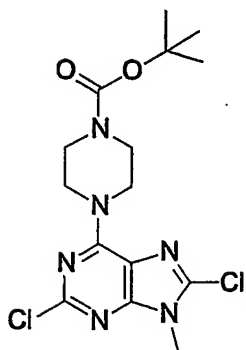


- 4-(2-クロロ-9H-プリン-6-イル) ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
10    6.62gをN, N-ジメチルホルムアミド66mlに溶解し、これにヨウ化メチル1.34mlおよび無水炭酸カリウム3.51gを氷浴中にて加えた。室温にて反応溶液を5時間攪拌後、反応溶液に1N塩酸5ml、水200ml加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、標記化合物を固体  
15    として7.40g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- δ 1.43 (s, 9H) 3.32 (m, 4H) 3.46 (m, 4H) 3.71 (s, 3H) 8.18 (s, 1H)  
18c) 4-(2, 8-ジクロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル) ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 60 -

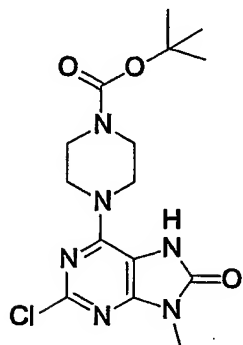


- 4- (2-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 7. 3 g を N, N-ジメチルホルムアミド 70 ml に溶解し、これに N-クロロコハク酸イミド 2. 9 g を加え、反応溶液を室温にて 23 時間攪拌した。反応溶液に 260 ml の水を加え、室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物を濾取した。得られた白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を 8. 6 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.43 (s, 9H) 3.16 (m, 4H) 3.47 (m, 4H) 3.64 (s, 3H)

- 10 18 d) 4- (2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



- 4- (2, 8-ジクロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 1. 0 g をジメチルスルホキシド 10 ml に溶解し、これに酢酸ナトリウム 425 mg および炭酸水素ナトリウム 326 mg を加えた。120℃にて反応溶液を 22 時間攪拌後、反応溶液に 1N 塩酸水 5. 0 ml

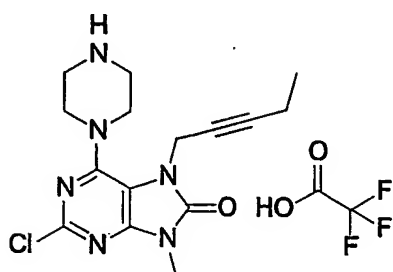
- 61 -

1、水を80ml加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を200mg得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.44 (s, 9H) 3.22 (s, 3H) 3.42 (m, 4H) 3.54 (m, 4H) 11.20 (br. s, 1H)

18 e) 2-クロロ-9-メチル-7-(2-ペンチニル)-6-(ピペラジニン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



- 10 4-(2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル)ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル5mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.2mlに溶解し、これに1-ブロモ-2-ペンチン15 $\mu$ lおよび無水炭酸カリウム5mgを加え、室温にて反応溶液を12時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物1.93mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

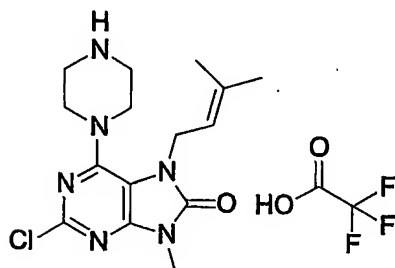
- 20  $\delta$  1.09 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 2.20 (br. q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) 3.40 (s, 3H) 3.43 (m, 4H) 3.61 (m, 4H) 4.72 (br. s, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 335 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

実施例 19 2-クロロ-9-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-6-

- 62 -

(ピペラジン-1-イル) - 7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



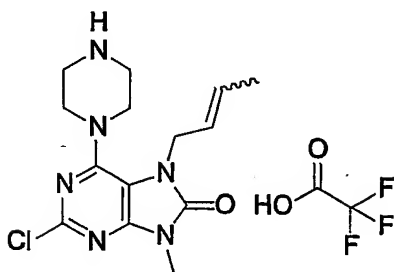
実施例 18 e) において、1-ブロモ-2-ペンチンの代わりに1-ブロモ-3-  
5-メチル-2-ブテン  $15 \mu\text{l}$  を用いて実施例 18 e) と同様に処理し、標記化合物  $1.25 \text{ mg}$  を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.71 (br. s, 3H) 1.80 (br. s, 3H) 3.35 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.57 (m, 4H)  
4.56 (br. s, 2H) 5.23 (br. s, 1H)

10 MS  $m/e$  (ESI) 337 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

実施例 20 7-(2-ブテニル) - 2-クロロ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) - 7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



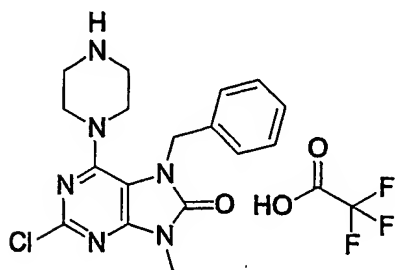
実施例 18 e) において、1-ブロモ-2-ペンチンの代わりに1-ブロモ-2-  
15-ブテン  $15 \mu\text{l}$  を用いて実施例 18 e) と同様に処理し、標記化合物  $1.84 \text{ mg}$  を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 323 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

実施例 21 7-ベンジル-2-クロロ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イ

- 63 -

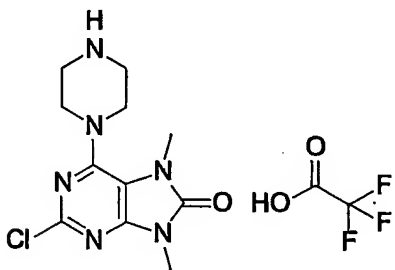
ル) - 7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 18 e) において、1-ブロモ-2-ペンチンの代わりにベンジルブロマイド 15  $\mu$  l を用いて実施例 18 e) と同様に処理し、標記化合物 2.91 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 359 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

実施例 22 2-クロロ-7, 9-ジメチル-6-(ピペラジーン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



4-(2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル) ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 18 d) 10 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml に溶解し、これにヨードメタン 25  $\mu$  l および無水炭酸カリウム 15 mg を加えた。室温にて反応溶液を 12 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 10.01 mg を得た。

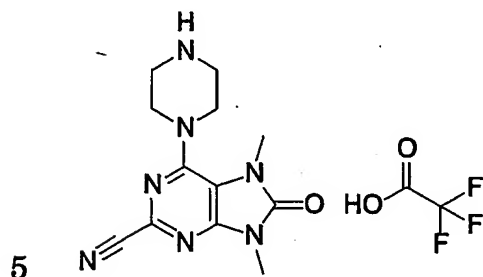
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

- 64 -

$\delta$  3.44 (s, 3H) 3.45 (m, 4H) 3.59 (s, 3H) 3.64 (m, 4H)

MS  $m/e$  (ESI) 283 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 23 7, 9-ジメチル-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩



- 4-(2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 18 d) 20 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、これにヨードメタン 30  $\mu$  l および無水炭酸カリウム 15 mg を加えた。反応溶液を室温にて 12 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。得られた残渣の半量をジメチルスルホキシド 0.3 ml に溶解し、これにシアン化ナトリウム 15 mg を加えた。反応溶液を 100℃にて 14 時間攪拌後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィグラーフイーにて精製し、標記化合物 3.43 mg を得た。

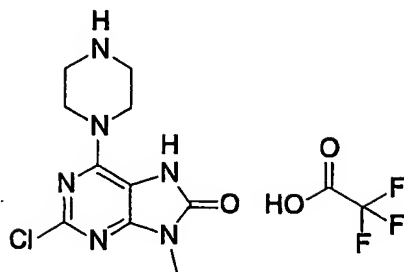
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

$\delta$  3.48 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.66 (m, 4H)

MS  $m/e$  (ESI) 274 (M+H)<sup>+</sup>

- 20 実施例 24 2-クロロ-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 65 -

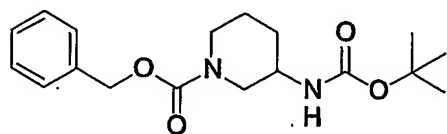


4- (2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン  
 -6-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 18 d)  
 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮し  
 5 た。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 5. 08 m  
 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 269 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 25 ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

25 a) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジ  
 10 ルエステル



ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 24. 3 g、トリエチルアミン 2  
 6 ml、酢酸エチル 300 ml の混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル (30% ト  
 ルエン溶液) 88 g を 30 分かけて滴下した。反応溶液を濾過して不溶物を除き、  
 15 濾液をさらに少量のシリカゲルを通して濾過、濃縮した。

残渣にエタノール 200 ml、5M 水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え室温  
 で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣に水 200 ml を加え、tert-ブチルメチ  
 ルエーテルで抽出した。この水層に 5M 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、  
 有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣  
 20 30. 9 g を得た。

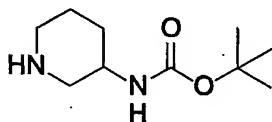
- 66 -

この残渣 30 g、ジフェニルリン酸アジド 24.5 ml、トリエチルアミン 15.9 ml、*t*-ブタノール 250 ml の混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、さらに 100°C の油浴中 20 時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10-20% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物 21.4 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br. s, 1H) 5.13 (s, 2H) 7.26-7.40 (m, 5H)

25 b) ピペリジン-3-イル-カルバミン酸 *t*-ブチルエステル

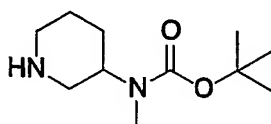


3-*t*-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 10 g、10%パラジウム炭素 500 mg、エタノール 100 ml の混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を濃縮乾固して標記化合物 6.0 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.47-1.80 (m, 4H) 2.45-2.60 (m, 1H) 2.60-2.75 (m, 1H) 2.75-2.90 (m, 1H) 3.05 (dd, J=3Hz, 12Hz, 1H) 3.57 (br. s, 1H) 4.83 (br. s, 1H)

20 実施例 26 N-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 *t*-ブチルエステル



3-*t*-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル (化合物 25 a) 3.3 g、ヨウ化メチル 0.75 ml、N,N-ジメチルホ



- 67 -

ルムアミド 20 ml の混合物に、水浴中室温で水素化ナトリウム (60%油性) 0.4 g を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10-20%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、

5 3.04 g の油状物を得た。この全量とエタノール 20 ml、10%パラジウム炭素の混合物を水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。触媒を濾過した後濾液を濃縮して標記化合物 1.82 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

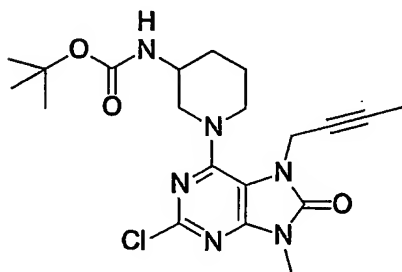
δ 1.46 (s, 9H) 1.48-1.64 (m, 2H) 1.72-1.84 (m, 2H) 2.43 (dt, J=3Hz, 12Hz, 1H) 2.60 (t, J=12Hz, 1H) 2.75 (s, 3H) 2.74-3.02 (m, 2H) 3.86 (br. s, 1H)

10

実施例 27 6-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

27 a) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

15



7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-9-メチル-7,9-ジヒドロプリン-8-オン (化合物 1 e) 100 mg をアセトニトリル 1.5 ml に溶解し、これにピペリジン-3-イル-カルバミン酸 t-ブチルエステル (化合物 25 b) 111 mg およびトリエチルアミン 77 μl を加えた。室温で反応溶液を 24 時間攪拌後、6 ml の水を加えた。室温で反応溶液を 30 分攪拌後、沈殿物を濾過、得

20

- 68 -

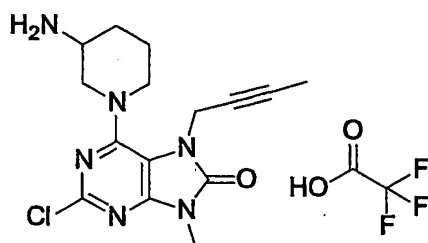
られた白色個体を水、ヘキサンで洗浄し、標記化合物を 88 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.37 (s, 9H) 1.57-1.91 (m, 4H) 1.76 (t, J= 2.3Hz, 3H) 2.72 (m, 1H) 2.87 (m, 1H) 3.26 (s, 3H) 3.50-3.63 (m, 3H) 4.55 (dd, J=18.0, 2.3Hz, 1H) 4.64

5 (dd, J=18.0, 2.3Hz, 1H) 6.97 (d, J=7.5Hz, 1H)

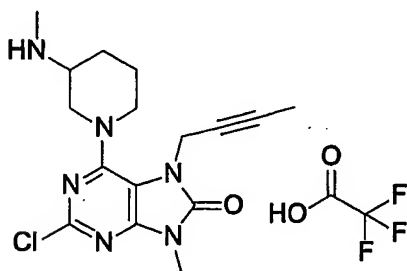
27 b) 6-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



10 [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル 15 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 7.23 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 335 (M+H)<sup>+</sup>

15 実施例 28 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-メチル-6-(3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 27 a) において、(ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチル

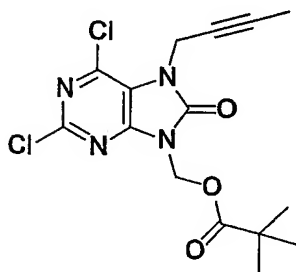
- 69 -

エステル代わりにメチル (ピペリジン-3-イル) カルバミン酸 t-ブチルエステル (化合物 26) を用い、実施例 27 と同様に処理することにより、標記化合物 4. 16 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 349 (M+H)<sup>+</sup>

5 実施例 29 2-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

29 a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル] メチルエステル



10

7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7,9-ジヒドロプリン-8-オン (化合物 1 d) 193 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、これに 2,2-ジメチルプロピオン酸 クロロメチルエステル 163  $\mu$ l および無水炭酸カリウム 156 mg を加えた。室温にて反応液を 18 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を 5 ml 加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、標記化合物を 434 mg 得た。

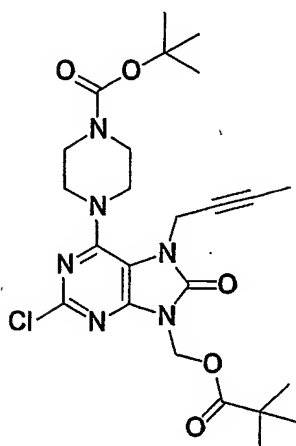
15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.20 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 4.82 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.94 (s, 2H)

20 29 b) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 70 -

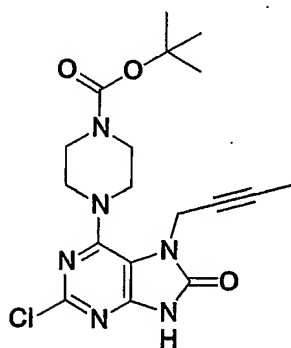


- 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル] メチルエステル 434 mg をアセトニトリル 4 ml に溶解し、これにピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 325 mg およびトリエチルアミン 243  $\mu$  l を加えた。室温にて反応溶液を 22 時間攪拌後、反応溶液に 1 N 塩酸水を 3 ml、水を 10 ml 加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、標記化合物を 660 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10  $\delta$  1.20 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 1.79 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.40 (m, 4H) 3.60 (m, 4H) 4.64 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.88 (s, 2H)

29 c) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(2, 2-ジメチルプロピオニ

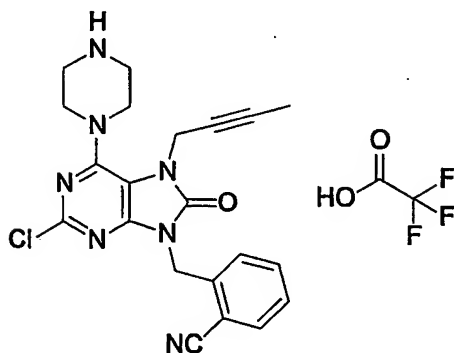
- 71 -

ルオキシメチル) - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - プリン - 6 - イル] ピ  
 ペラジーン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 665 mg をメタノール 5 ml、  
 テトラヒドロフラン 3 ml の混合溶媒に溶解し、これに水素化ナトリウム (60 -  
 72%、油性) 61 mg を加えた。室温にて反応溶液を 3 時間攪拌後、反応溶液に  
 5 1 N 塩酸水 3 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩  
 水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残  
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) にて  
 精製し、標記化合物を 294 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

10 δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H)  
 4.63 (q, J=2.4Hz, 2H)

29 d) 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 8 - オキソ - 6 - (ピペラジ  
 ン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロプリン - 9 - イルメチル] ベンゾニトリル ト  
 リフルオロ酢酸塩



4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7  
 H - プリン - 6 - イル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 mg  
 を N, N - ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、これに 2 - (プロモメチ  
 ル) ベンゾニトリル 8 mg および無水炭酸カリウム 5 mg を加えた。室温にて反応  
 20 溶液を 12 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチ  
 ルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶

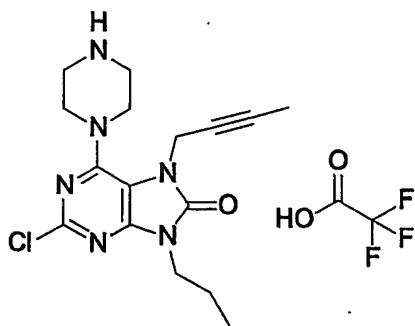
- 72 -

液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4. 36 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 (M+H)<sup>+</sup>

実施例30 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)

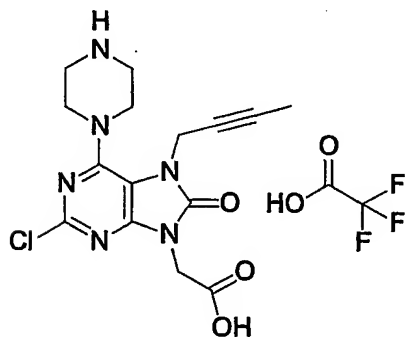
5 -9-プロピル-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例29d)において、2-(ブロモメチル)ベンゾニトリルの代わりに3-ヨードプロパン20 μlを用いて実施例29d)と同様に処理し、標記化合物3. 71 mgを得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 349 (M+H)<sup>+</sup>

実施例31 [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩



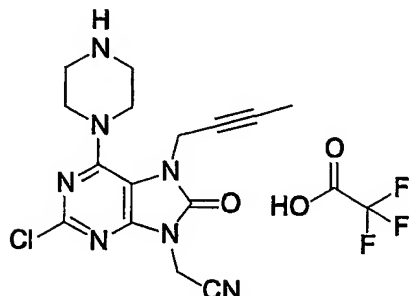
15 実施例29d)において、2-(ブロモメチル)ベンゾニトリルの代わりにブromo酢酸 t-ブチルエステル20 μlを用いて実施例29d)と同様に処理し、標記化合物3. 55 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 365 (M+H)<sup>+</sup>

実施例32 [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジン

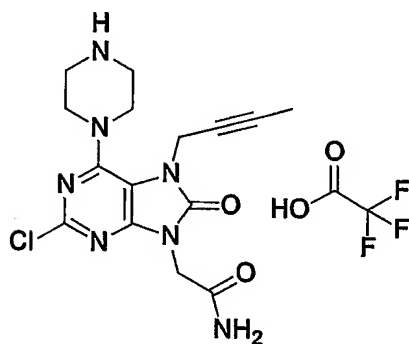
- 73 -

ン-1-イル) -7, 8-ジヒドロプリン-9-イル] アセトニトリル トリフル  
 オロ酢酸塩



- 実施例 29 d) において、2- (プロモメチル) ベンゾニトリルの代わりにプロ  
 5 モアセトニトリル 20  $\mu$  l を用いて実施例 29 d) と同様に処理し、標記化合物 4.  
 74 mg を得た。MS  $m/e$  (ESI) 346 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 33 2- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-8-オキソ-6- (ピペ  
 ラジン-1-イル) -7, 8-ジヒドロプリン-9-イル] アセトアミド トリフ  
 ルオロ酢酸塩



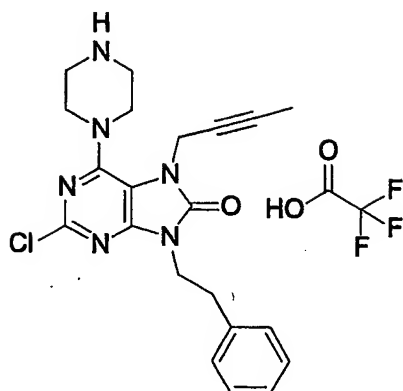
10

- 実施例 29 d) において、2- (プロモメチル) ベンゾニトリルの代わりに 2-  
 プロモアセトアミド 5 mg を用いて実施例 29 d) と同様に処理し、標記化合物 4.  
 71 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 364 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 実施例 34 7- (2-ブチニル) -2-クロロ-9- (2-フェニルエチル) -  
 6- (ピペラジン-1-イル) -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオ  
 ロ酢酸塩

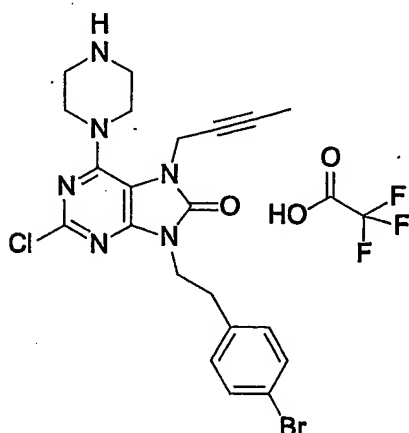
- 74 -



実施例 29 d) において、2- (ブロモメチル) ベンゾニトリルの代わりに (2-ブロモエチル) ベンゼン  $20 \mu\text{l}$  を用いて実施例 29 d) と同様に処理し、標記化合物  $5.12 \text{ mg}$  を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI)  $411(\text{M}+\text{H})^+$

実施例 35 9- [2- (4-ブロモフェニル) -エチル] -7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6- (ピペラジン-1-イル) -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



10 実施例 29 d) において、2- (ブロモメチル) ベンゾニトリルの代わりにメタン磺酸 2- (4-ブロモフェニル) エチルエステル  $10 \text{ mg}$  を用いて実施例 29 d) と同様に処理し、標記化合物  $1.56 \text{ mg}$  を得た。

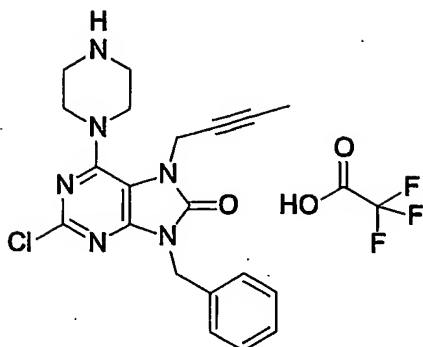
MS  $m/e$  (ESI)  $491(\text{M}+\text{H})^+$

実施例 36 9-ベンジル-7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6- (ピペラジン-1-イル) -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

15



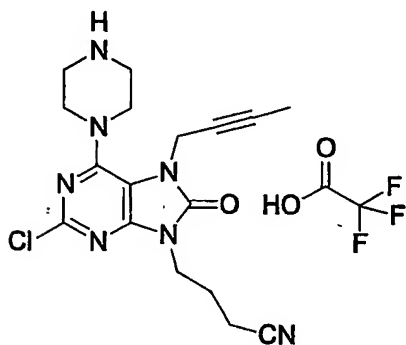
- 75 -



実施例 29 d) において、2-(プロモメチル) ベンゾニトリルの代わりにベンジルブロマイド  $20 \mu\text{l}$  を用いて実施例 29 d) と同様に処理し、標記化合物 1.  $23 \text{ mg}$  を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI)  $397 (M+H)^+$

実施例 37 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジーン-1-イル)-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル] プチロニトリル トリフルオロ酢酸塩

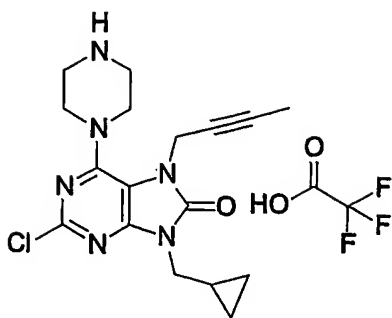


10 実施例 29 d) において、2-(プロモメチル) ベンゾニトリルの代わりに 4-クロロプチロニトリル  $20 \mu\text{l}$  を用いて実施例 29 d) と同様に処理し、標記化合物  $5.80 \text{ mg}$  を得た。

MS  $m/e$  (ESI)  $374 (M+H)^+$

実施例 38 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-シクロプロピルメチル-6-(ピペラジーン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

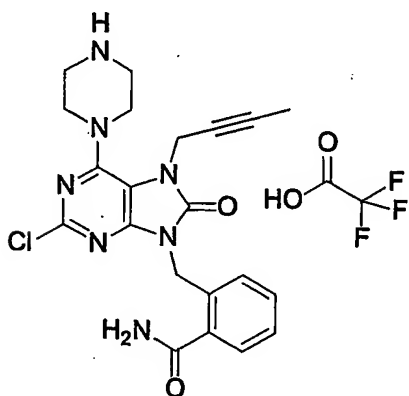
- 76 -



実施例 29 d) において、2- (ブロモメチル) ベンゾニトリルの代わりにブロモメチルシクロプロパン  $20 \mu\text{l}$  を用いて実施例 29 d) と同様に処理し、標記化合物  $0.83 \text{ mg}$  を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI)  $361 (M+H)^+$

実施例 39 2- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-8-オキソ-6- (ピペラジーン-1-イル) -7, 8-ジヒドロプリン-9-イルメチル] ベンズアミド  
トリフルオロ酢酸塩



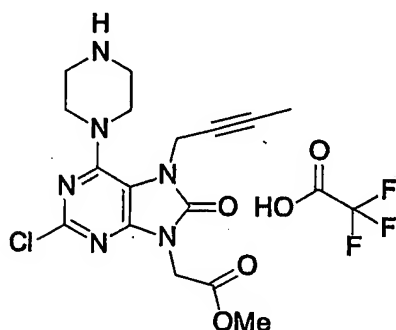
- 10 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7 H-プリン-6-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 29 c)  $8 \text{ mg}$  を N, N-ジメチルホルムアミド  $0.5 \text{ ml}$  に溶解し、これに 2-ブロモメチルベンゾニトリル  $20 \mu\text{l}$  および無水炭酸カリウム  $8 \text{ mg}$  を加えた。室温にて反応溶液を 48 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を濃縮した。残渣をメタノール  $0.25 \text{ ml}$ 、テトラヒドロフラン  $0.25 \text{ ml}$  に溶解し、これにアンモニア水  $0.5 \text{ ml}$  および 30% 過酸化水素水  $0.3 \text{ ml}$  を加えた。室温にて反応溶液を 12 時間攪
- 15

- 77 -

拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物1. 15 mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 440 (M+H)<sup>+</sup>

- 5 実施例40 [7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-6-(ピペラジ  
ン-1-イル)-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル] 酢酸 メチルエステル ト  
リフルオロ酢酸塩

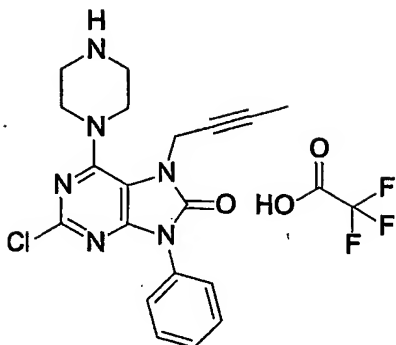


- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7  
 10 H-プリン-6-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化  
 物29c) 8 mgをN, N-ジメチルホルムアミド0. 5 mlに溶解し、これにブ  
 ロモアセトニトリル20 μlおよび無水炭酸カリウム8 mgを加えた。室温にて反  
 応溶液を18時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エ  
 チルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をメタノール0. 5 mlに溶解  
 15 し、これに炭酸セシウム10 mgを加えた。70℃で反応溶液を18時間攪拌後、  
 反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて  
 5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標  
 記化合物2. 85 mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 379 (M+H)<sup>+</sup>

- 20 実施例41 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-フェニル-6-(ピペラジ  
ン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 78 -



4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7  
H-プリン-6-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化  
物 29c) 8mg をN, N-ジメチルホルムアミド 0.3ml に溶解し、これにフ  
5 エニルボロン酸 10mg および酢酸銅 (II) 5mg、ピリジン 100  $\mu$ l を加えた。  
50°C にて反応溶液を 18 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を  
加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢  
酸に溶解した。この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速  
液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.43mg を得た。

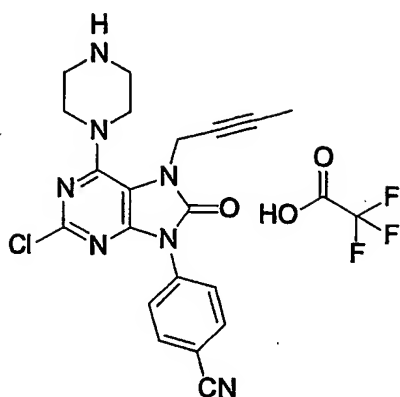
10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.87 (t,  $J=2.0\text{Hz}$ , 3H) 3.52 (m, 4H) 3.70 (m, 4H) 4.83 (q,  $J=2.0\text{Hz}$ , 2H) 7.  
53-7.65 (m, 5H)

MS  $m/e$  (ESI) 383 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

15 実施例 42 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-8-オキソ-6- (ピペ  
ラジーン-1-イル) -7, 8-ジヒドロプリン-9-イル] ベンゾニトリル トリ  
フルオロ酢酸塩

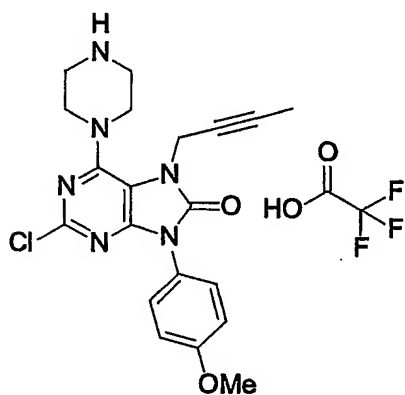
- 79 -



実施例 4 1 において、フェニルボロン酸の代わりに 4-シアノフェニルボロン酸 10 mg を用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 1. 57 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 408 (M+H)<sup>+</sup>

- 5 実施例 4 3 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(4-メトキシフェニル)-6-(ピペラジシン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフル  
オロ酢酸塩

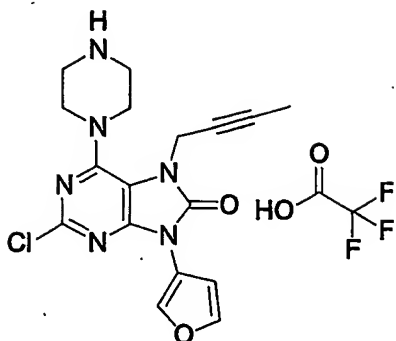


- 10 実施例 4 1 において、フェニルボロン酸の代わりに 4-メトキシフェニルボロン酸 10 mg を用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 3. 00 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 413 (M+H)<sup>+</sup>

- 実施例 4 4 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-9-(フラン-3-イル)-6-  
-(ピペラジシン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ  
酢酸塩

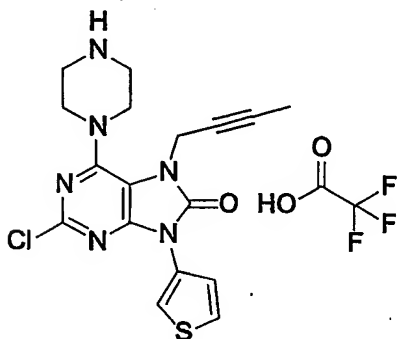
- 80 -



実施例 4 1 において、フェニルボロン酸の代わりに 3-フランボロン酸 10 mg を用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 1. 23 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 373 (M+H)<sup>+</sup>

- 5 実施例 4 5 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)-9-(チオフェン-3-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフル  
オロ酢酸塩

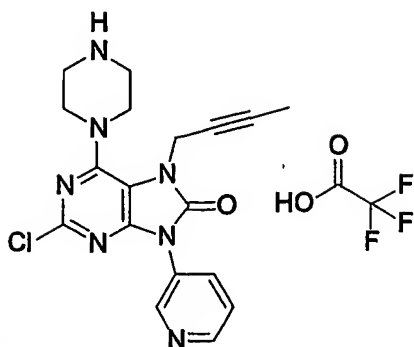


- 10 実施例 4 1 において、フェニルボロン酸の代わりに 3-チオフェンボロン酸 10 mg を用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 3. 57 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 389 (M+H)<sup>+</sup>

- 実施例 4 6 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)-9-(ピリジン-3-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフル  
オロ酢酸塩

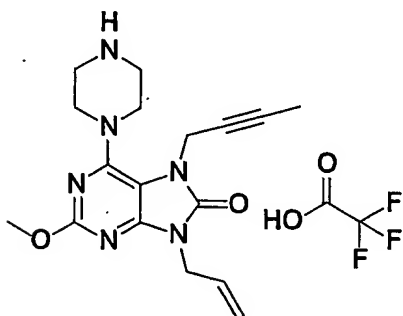
- 81 -



実施例 41 において、フェニルボロン酸の代わりにピリジン-3-ボロン酸 10 mg を用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 3.44 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 384 (M+H)<sup>+</sup>

5 実施例 47 9-アリル-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-(ピペラジ  
ン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7  
 H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化  
 10 物 29c) 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml に溶解し、これにア  
 リルプロマイド 20  $\mu$ l および無水炭酸カリウム 8 mg を加えた。室温にて反応溶  
 液を 18 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル  
 15 にて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をメタノール 0.5 ml に溶解し、  
 これに炭酸セシウム 10 mg を加えた。70℃で反応溶液を 18 時間攪拌後、反応  
 溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分  
 攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化  
 合物 4.72 mg を得た。

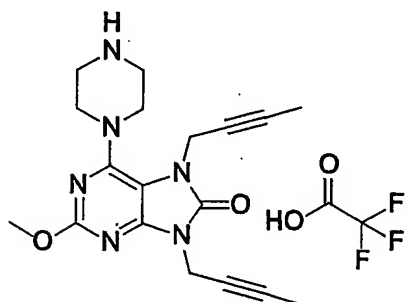
- 82 -

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.47 (m, 4H) 3.67 (m, 4H) 4.00 (s, 3H) 4.52 (dt,  $J=5.6$ ,  $1.6\text{Hz}$ , 2H) 4.71 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.20 (dm,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H) 5.24 (dm,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.00 (ddt,  $J=16.8$ ,  $9.6$ ,  $5.6\text{Hz}$ , 1H)

5 MS  $m/e$  (ESI) 343 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 

実施例 48 7, 9-ジ- (2-ブチニル) -2-メトキシ-6- (ピペラジーン-1-イル) -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

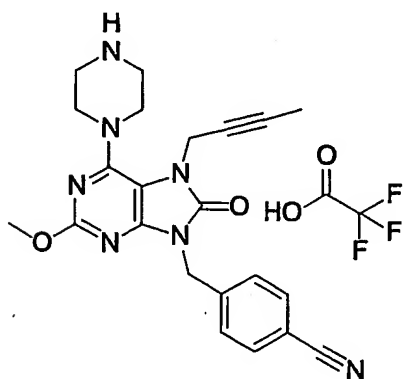


実施例 47において、アリルブロマイドの代わりに1-ブロモ-2-ブチン20

10  $\mu$  1を用いて実施例 47と同様に処理し、標記化合物1.99mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 

実施例 49 4- [7- (2-ブチニル) -2-メトキシ-8-オキソ-6- (ピペラジーン-1-イル) -7, 8-ジヒドロプリン-9-イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩



15

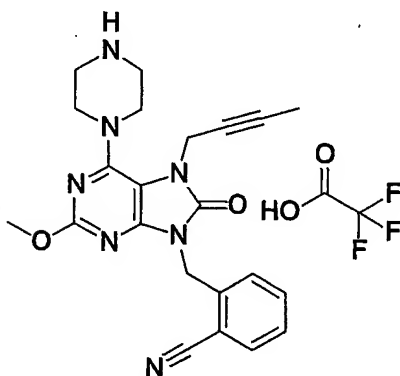
実施例 47において、アリルブロマイドの代わりに4-シアノーベンジルブロマイド15mgを用いて実施例 47と同様に処理し、標記化合物5.36mgを得た。



- 83 -

MS  $m/e$  (ESI) 418 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 50 2-[7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 8-ジヒドロプリン-9-イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩



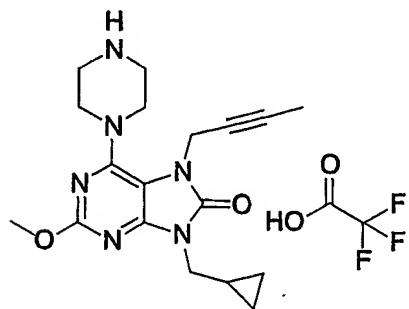
5

実施例 47において、アシルブロマイドの代わりに2-シアノベンジルブロマイド 15 mg を用いて実施例 47 と同様に処理し、標記化合物 5. 51 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 418 (M+H)<sup>+</sup><sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

10  $\delta$  1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.47 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 3.97 (s, 3H) 4.72 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.46-7.81 (m, 4H)

実施例 51 7-(2-ブチニル)-9-シクロプロピルメチル-2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



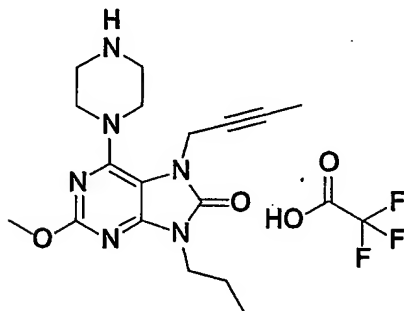
15

実施例 47において、アシルブロマイドの代わりにブロモメチルシクロプロパン 25  $\mu$  l を用いて実施例 47 と同様に処理し、標記化合物 2. 46 mg を得た。

- 84 -

MS  $m/e$  (ESI) 357 (M+H)<sup>+</sup>

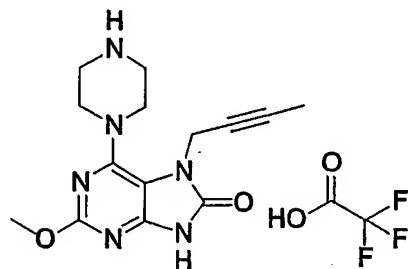
実施例 5 2 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-9-プロピル-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



- 5 実施例 4 7において、アシルブロマイドの代わりに1-ヨードプロパン25  $\mu$  lを用いて実施例 4 7と同様に処理し、標記化合物3.90 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 345 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 5 3 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



10

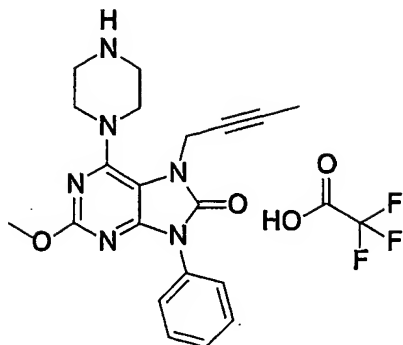
- 実施例 4 7において、アシルブロマイドの代わりにプロパルギルブロマイド25  $\mu$  lを用いて実施例 4 7と同様に処理し、標記化合物2.63 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 303 (M+H)<sup>+</sup>

- 実施例 5 4 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-9-フェニル-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

15

- 85 -

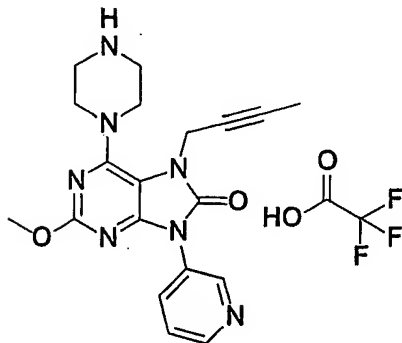


- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7  
H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合  
物29c) 10mgをN, N-ジメチルホルムアミド0. 3mlに溶解し、これに  
5 フェニルボロン酸10mgおよび酢酸銅(II) 5mg、ピリジン100 $\mu$ lを加え  
た。40℃にて反応溶液を18時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶  
液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をメタノール  
0. 5mlに溶解し、これに炭酸セシウム10mgを加えた。70℃で反応溶液を  
18時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反  
10 応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィ  
ーにて精製し、標記化合物2. 88mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 379(M+H)<sup>+</sup>

実施例55 7- (2-ブチニル) -2-メトキシ-6- (ピペラジン-1-イ  
ル) -9- (ピリジン-3-イル) -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフ

15 ルオロ酢酸塩

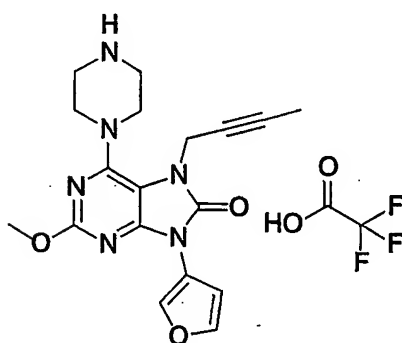


- 86 -

実施例 5 4 において、フェニルボロン酸の代わりにピリジン-3-ボロン酸 10 mg を用いて実施例 5 4 と同様に処理し、標記化合物 2. 29 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 380 (M+H)<sup>+</sup>

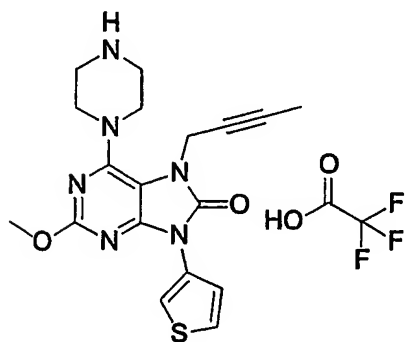
5 実施例 5 6 7-(2-ブチニル)-9-(フラン-3-イル)-2-メトキシ-  
6-(ピペラジニン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオ  
ロ酢酸塩



実施例 5 4 において、フェニルボロン酸の代わりにフラン-3-ボロン酸 10 mg を用いて実施例 5 4 と同様に処理し、標記化合物 2. 19 mg を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 369 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 5 7 7-(2-ブチニル)-9-(チオフェン-3-イル)-2-メトキシ-  
6-(ピペラジニン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフ  
ルオロ酢酸塩

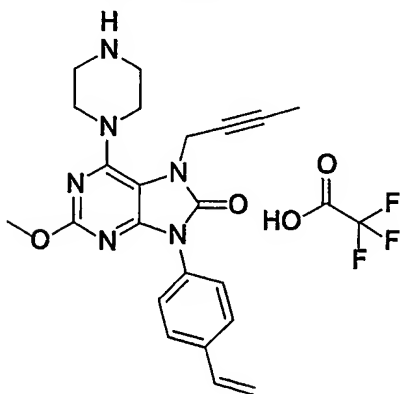


15 実施例 5 4 において、フェニルボロン酸の代わりにチオフェン-3-ボロン酸 10 mg を用いて実施例 5 4 と同様に処理し、標記化合物 3. 18 mg を得た。

- 87 -

MS  $m/e$  (ESI) 385 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 58 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-(ピペラジニン-1-イル)-9-(4-ビニルフェニル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



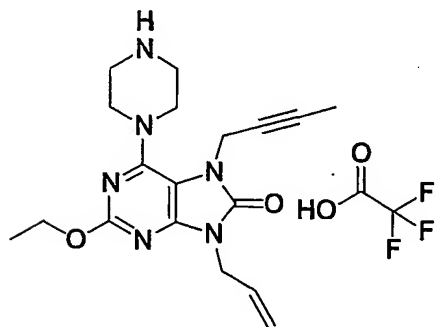
5

実施例 54 において、フェニルボロン酸の代わりに 4-ビニルフェニルボロン酸 10 mg を用いて実施例 54 と同様に処理し、標記化合物 3.12 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 405 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 59 9-アリル-7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-6-(ピペラジニン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

10



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 29c) 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、これにアリルブロマイド 20  $\mu$ l および無水炭酸カリウム 8 mg を加えた。反応溶液を室温にて 12 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をエタノール 0.5 ml に溶解し、

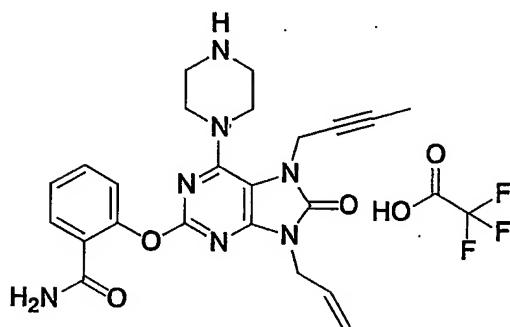
15

- 88 -

これに炭酸セシウム 10 mg を加えた。反応溶液を 80℃ で 14 時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4. 21 mg を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 356 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 60 2- [9-アリル-7- (2-ブチニル) -8-オキソ-6- (ピペラジニン-1-イル) -8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルオキシ] ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩



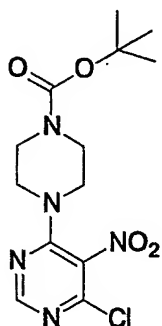
- 10 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 29 c) 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0. 5 ml に溶解し、これにアリルブロマイド 20  $\mu$  l および無水炭酸カリウム 8 mg を加えた。反応溶液を室温にて 12 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 5 ml に溶解した。これにサリチルアミド 10 mg および炭酸セシウム 10 mg を加えた。反応溶液を 80℃ で 14 時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1. 69 mg を得た。

20 MS  $m/e$  (ESI) 448 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 61 7- (2-ブチニル) -6- (ピペラジニン-1-イル) -9- (ピリジン-3-イル) -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 89 -

61a) 4-(6-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

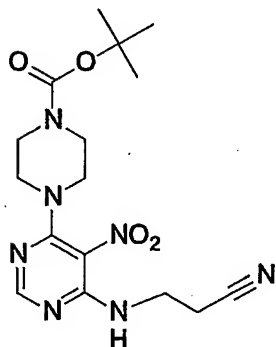


4, 6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン [CAS No. 4316-93-2] 2.0 g をアセトニトリル 30 ml に溶解し、これにピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.92 g およびトリエチルアミン 2.1 ml を加えた。室温にて反応溶液を 14 時間攪拌後、反応溶液に水を 30 ml 加えた。室温で反応溶液を 30 分攪拌後、沈殿物を濾取した。得られた固体を水、ヘキサンで洗浄し、標記化合物を 2.94 g 得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H) 3.54-3.61 (m, 8H) 8.39 (s, 1H)

61b) 4-[6-(2-シアノエチルアミノ)-5-ニトロピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

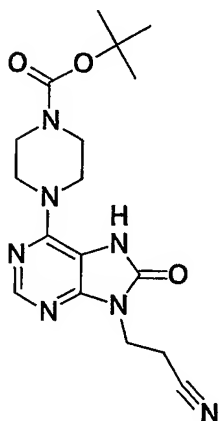


15 4-(6-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 3.0 g をアセトニトリル 30 ml に溶解し、これに 3-アミノプロピオニトリル 0.71 ml およびトリエチルアミン 1.58 ml を

- 90 -

加えた。室温にて反応溶液を14時間攪拌後、反応溶液に水を60mlを加えた。反応溶液を室温で30分攪拌後、沈殿物を濾取した。得られた黄色固体を水、ヘキサンで洗浄し、標記化合物を1.97g得た。

61c) 4-[9-(2-シアノエチル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-  
5-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



4-[6-(2-シアノエチルアミノ)-5-ニトロピリミジン-4-イル]  
ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1.0gをテトラヒドロフラン  
12mlに溶解し、これに10%パラジウムカーボン粉末(含水晶)を200mg  
10 加えた。水素雰囲気下、室温にて反応溶液を20時間攪拌後、不溶物を濾過して除  
き、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル30mlに溶  
解し、これに炭酸N,N'-ジスクシンイミジル1.13gを加えた。室温で反  
応溶液を5時間攪拌後、反応溶液に40mlの水を加え、反応溶液を40mlまで  
減圧下濃縮し、沈殿物を濾取した。得られた固体を水、ヘキサンで洗浄し、標記化  
15 合物を623mg得た。得られた一部をNMR分析用にシリカゲルカラムクロマト  
グラフィーにて精製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

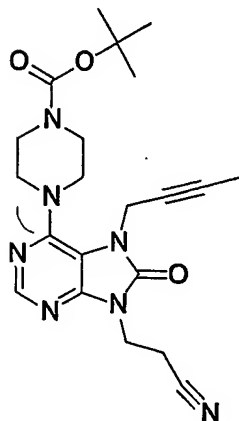
δ 1.51 (s, 9H) 2.97 (t, J=6.8Hz, 2H) 3.61 (m, 4H) 3.73 (m, 4H) 4.25 (t, J  
=6.8Hz, 2H) 8.27 (s, 1H) 10.90 (br. s, 1H)

20 61d) 4-[7-(2-ブチニル)-9-(2-シアノエチル)-8-オキソ-



- 91 -

8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



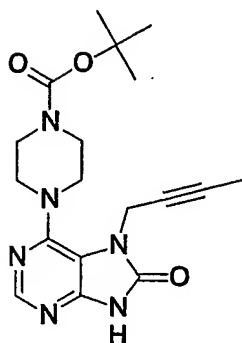
- 4- [9-(2-シアノエチル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 623 mg を、  
 N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 300 mg および 1-ブロモ-2-ブチン 0.18 ml 加えた。室温で反応溶液を 19 時間攪拌後、反応溶液に水 20 ml、1 N 塩酸 5 ml を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウム  
 10 で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を 484 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.51 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.96 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.36 (m, 4H) 3.62 (m, 4H) 4.27 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.70 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 8.37 (s, 1H)

- 15 61 e) 4- [7-(2-ブチニル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

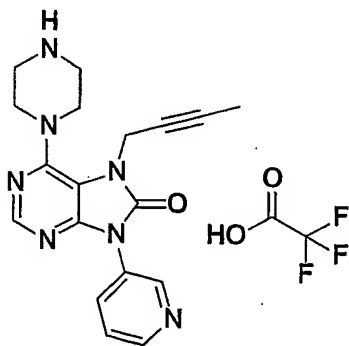
- 92 -



4-[7-(2-ブチニル)-9-(2-シアノーエチル)-8-オキソ-8,9-  
 10 ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル  
 エステル 1.22 g をエタノール 20 ml に溶解し、これに水素化ナトリウム (6  
 0%, 油性) 344 mg をゆっくりと加えた。室温で反応溶液を 72 時間攪拌後、  
 反応溶液に水 50 ml、1 N 塩酸 10 ml を加え、酢酸エチルにて抽出した。得ら  
 れた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾  
 燥後、減圧下濃縮し、標記化合物を 1.25 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

10  $\delta$  1.51 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.36 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 4.70 (q,  $J$   
 $=2.4\text{Hz}$ , 2H) 8.38 (s, 1H)  
 61 f) 7-(2-ブチニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-9-(ピリジン  
 -3-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



15 4-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-  
 6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 12 mg を N, N-

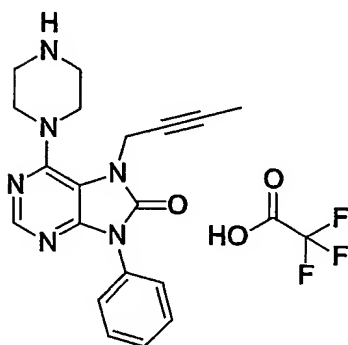
- 93 -

- ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、これにピリジン-3-ボロン酸 10 mg および酢酸銅 (II) 5 mg、ピリジン 50  $\mu$ l を加えた。反応溶液を室温にて 120 時間攪拌後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。
- 5 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 6.71 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 350 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 62 7-(2-ブチニル)-9-フェニル-6-(ピペラジニン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

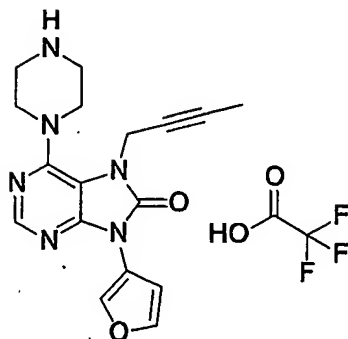
10



実施例 61 f) において、ピリジン-3-ボロン酸の代わりにフェニルボロン酸 10 mg を用い、実施例 61 f) と同様に処理し、標記化合物を 6.94 mg 得た。

MS  $m/e$  (ESI) 349 (M+H)<sup>+</sup>

- 実施例 63 7-(2-ブチニル)-9-(フラン-3-イル)-6-(ピペラジニン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩
- 15

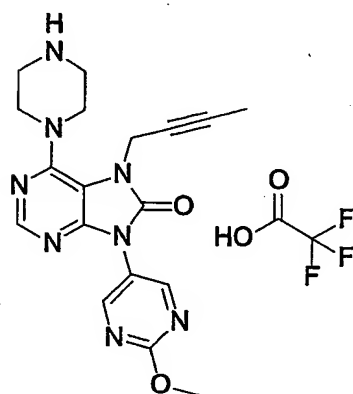


- 94 -

実施例 6 1 f) において、ピリジン-3-ボロン酸の代わりにフラン-3-ボロン酸 10 mg を用い、反応温度を 50℃ で実施例 6 1 f) と同様に処理し、標記化合物を 1.28 mg 得た。

MS  $m/e$  (ESI) 339 (M+H)<sup>+</sup>

5 実施例 6 4 7-(2-ブチニル)-9-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



- 10 実施例 6 1 f) において、ピリジン-3-ボロン酸の代わりに 2-メトキシ-5-ピリミジンボロン酸 10 mg を用い、反応温度を 50℃、反応時間を 48 時間にして実施例 6 1 f) と同様に処理し、標記化合物を 2.52 mg 得た。

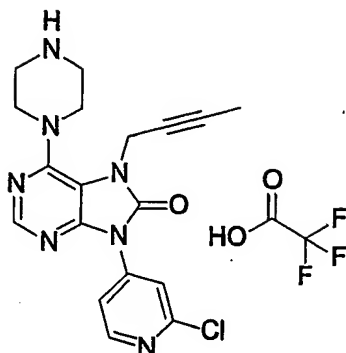
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.87 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.53 (m, 4H) 3.70 (m, 4H) 4.13 (s, 3H) 4.87 (q, J=2.0Hz, 2H) 8.45 (s, 1H) 8.95 (s, 2H)

- 15 MS  $m/e$  (ESI) 381 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 6 5 7-(2-ブチニル)-9-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 95 -



実施例 6 1 f) において、ピリジン-3-ボロン酸の代わりに 2-クロロピリジン-4-ボロン酸 10 mg を用い、反応温度を 90℃、反応時間を 48 時間にして実施例 6 1 f) と同様に処理し、標記化合物を 4.48 mg 得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.86 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.53 (m, 4H) 3.69 (m, 4H) 4.86 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 8.19 (dd,  $J=5.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.27 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.53 (s, 1H) 8.54 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

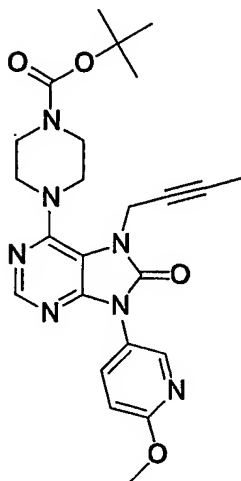
MS  $m/e$  (ESI) 384 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

10 実施例 6 6 7-(2-ブチニル)-9-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

6 6 a) 4-[7-(2-ブチニル)-9-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1

15 -カルボン酸 t-ブチルエステル

- 96 -

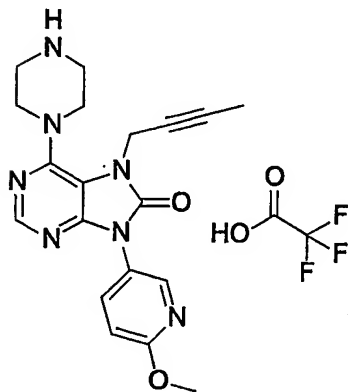


実施例 61b) において、3-アミノプロピオニトリルの代わりに5-メトキシ-2-アミノピリジンをを用い、実施例 61b) ~ d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.36 (m, 4H) 3.64 (m, 4H) 3.97 (s, 3H) 4.78 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.87 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.83 (dd,  $J=8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H) 8.36 (s, 1H) 8.44 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H)

66b) 7-(2-ブチニル)-9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-(ピペラジーン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



4-[7-(2-ブチニル)-9-(6-メトキシピリジン-3-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジーン-1-カル

- 97 -

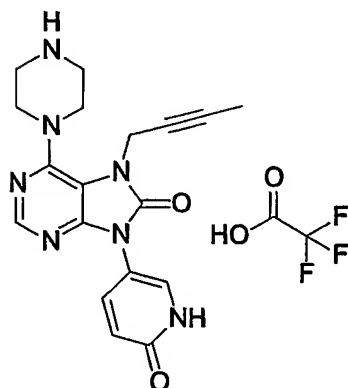
ボン酸 t-ブチルエステル 60 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 48.25 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

5  $\delta$  1.87 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.53 (m, 4H) 3.69 (m, 4H) 4.02 (s, 3H) 4.86 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 7.00 (dd,  $J=8.8$ , 0.8Hz, 1H) 7.95 (dd,  $J=8.8$ , 2.8Hz, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.43 (d,  $J=2.8$ , 0.8Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 380 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

10 実施例 67 7-(2-ブチニル)-9-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



15 4-[7-(2-ブチニル)-9-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 66a) 40 mg をエタノール 0.2 ml に溶解し、これに 4N 塩酸/ジオキササン 0.2 ml 加えた。反応溶液を 90°C で終夜攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 17.58 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

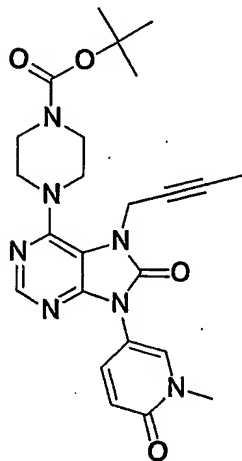
20  $\delta$  1.86 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.52 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 4.84 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.70 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H) 7.83-7.86 (m, 2H) 8.43 (s, 1H)

- 98 -

MS  $m/e$  (ESI) 366 (M+H)<sup>+</sup>

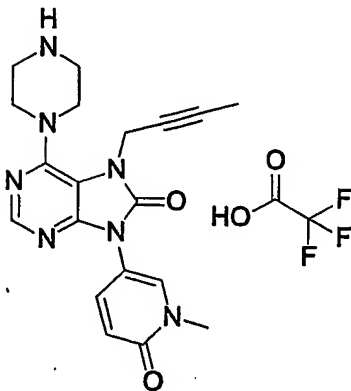
実施例 68 7-(2-ブチニル)-9-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジ  
ヒドロピリジン-3-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒド  
ロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 68 a) 4-[7-(2-ブチニル)-9-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



- 10 実施例 61 b) において、3-アミノプロピオニトリルの代わりに5-アミノ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用い、実施例 61 b) ~ d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

68 b) 7-(2-ブチニル)-9-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩





- 99 -

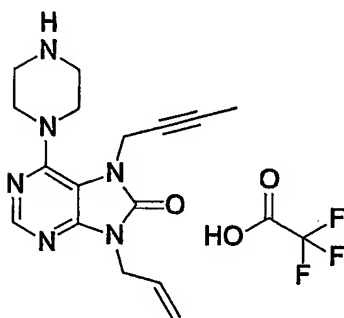
- 4- [7- (2-ブチニル) -9- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 15 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速
- 5 液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 10.52 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.88 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.74 (s, 3H) 3.52 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 4.72 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.70 (d, J=9.6Hz, 1H) 7.77 (dd, J=9.6, 2.8Hz, 1H) 8.09 (d, J=2.8Hz, 1H) 8.43 (s, 1H)

- 10 MS *m/e* (ESI) 380 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 69 9-アリル-7- (2-ブチニル) -6- (ピペラジン-1-イル) -7, 9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

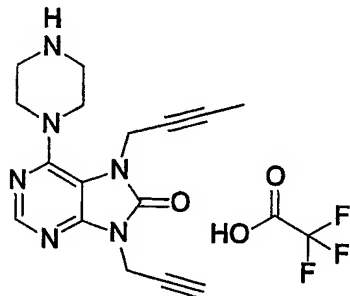


- 4- [7- (2-ブチニル) -8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 61e) 15 5 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解し、これにアリルブロマイド 25 μl および無水炭酸カリウム 10 mg を加えた。反応溶液を室温にて14時間攪拌後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて5分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 8.00 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 313 (M+H)<sup>+</sup>

- 100 -

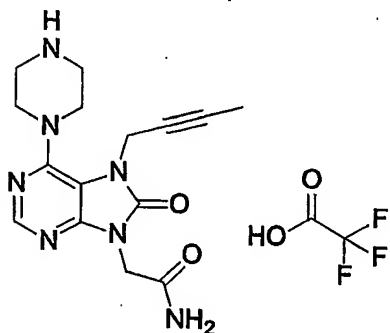
実施例 70 7-(2-ブチニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-9-(2-プロピニル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 69 において、アリルブロマイドの代わりにプロパルギルブロマイド 25  $\mu$  l を用い、実施例 69 と同様に処理し、標記化合物を 3.71 mg 得た。

MS  $m/e$  (ESI) 311 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 71 2-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

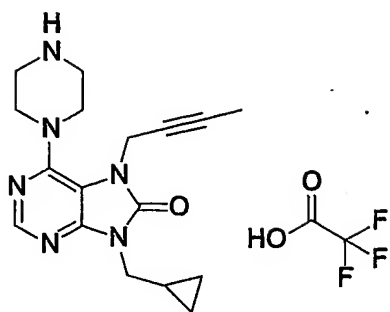


10 実施例 69 において、アリルブロマイドの代わりに 2-ブロモアセトアミド 20 mg を用い、実施例 69 と同様に処理し、標記化合物を 7.55 mg 得た。

MS  $m/e$  (ESI) 330 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 72 7-(2-ブチニル)-9-シクロプロピルメチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

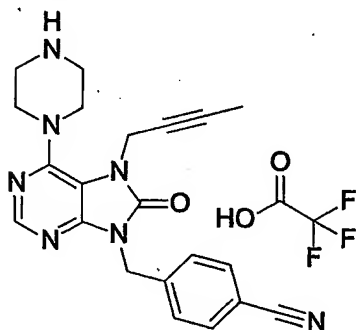
- 101 -



実施例 69 において、アリルブロマイドの代わりにブロモメチルシクロプロパン  
25  $\mu$  l を用い、実施例 69 と同様に処理し、標記化合物を 7.28 mg 得た。

MS  $m/e$  (ESI) 327 (M+H)<sup>+</sup>

- 5 実施例 73 4-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

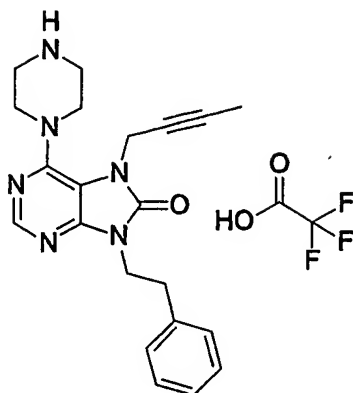


- 10 実施例 69 において、アリルブロマイドの代わりに 4-シアノーベンジルブロマイド 20 mg を用い、実施例 69 と同様に処理し、標記化合物を 9.56 mg 得た。

MS  $m/e$  (ESI) 388 (M+H)<sup>+</sup>

- 実施例 74 7-(2-ブチニル)-9-フェネチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

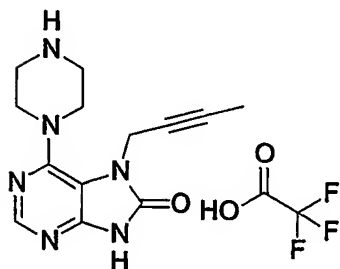
- 102 -



実施例 69 において、アリルブロマイドの代わりにフェネチルブロマイド 25  $\mu$ l を用い、実施例 69 と同様に処理し、標記化合物を 7.14 mg 得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377 (M+H)<sup>+</sup>

5 実施例 75 7-(2-ブチニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



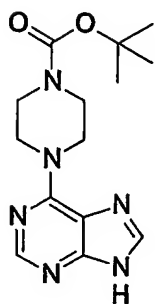
4-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 61e) 12 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 8.86 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 273 (M+H)<sup>+</sup>

15 実施例 76 7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩

76a) 4-(9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 103 -

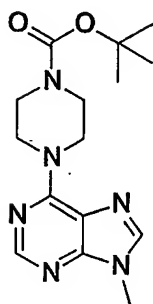


6-クロロプリン[CAS No. 87-42-3] 7.73 gのエタノール100 ml溶液に、ジイソプロピルエチルアミン26.1 mlおよびピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル11.16 gを加え、16時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を水200 mlに懸濁させた。沈殿物を濾取し、水50 mlで2回、t-ブチルメチルエーテル50 mlで2回洗浄し、標記化合物13.99 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H) 3.58-3.62 (m, 4H) 4.29-4.37 (m, 4H,) 7.90 (s, 1H) 8.35 (s, 1H)

76b) 4-(9-メチル-9H-プリン-6-イル)-ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



4-(9H-プリン-6-イル)-ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル3.04 gのN, N-ジメチルホルムアミド100 ml溶液に、炭酸カリウム1.52 gおよびヨウ化メチル0.94 mlを加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル300 mlおよび水100 mlを加え、有機層を水100 mlで2回および塩化ナトリウムの飽和水溶液100 mlで1回順次洗浄し、無水硫酸マグネシ

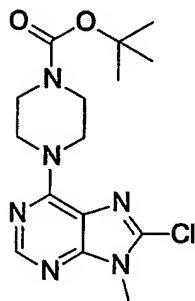
- 104 -

ウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、標記化合物 2.70 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H) 3.56-3.61 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.26-4.34 (m, 4H) 7.73 (s, 1H)  
8.36 (s, 1H)

- 5 76 c) 4-(8-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



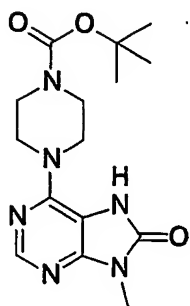
4-(9-メチル-9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 2.70 g の N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に N-クロロコハク酸イミド 1.25 g を加え、室温で 20 時間攪拌した。酢酸エチル 200 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml で 2 回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で 1 回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル：ヘキサン 4：1 画分から標記化合物 1.97 g を得た。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H) 3.56-3.60 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 4.18-4.25 (m, 4H) 8.34 (s, 1H)

76 d) 4-(9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 105 -

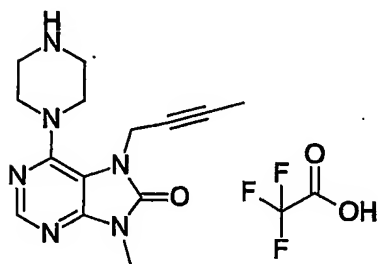


4-(8-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.353 g のジメチルスルホキシド 5 ml 溶液に酢酸ナトリウム 0.168 g および炭酸水素ナトリウム 0.100 g を加え、135℃で64時間加熱した。反応溶液を濾過し、直接カラムに乗せ、逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.179 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H) 3.47 (s, 3H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.72-3.77 (m, 4H)  
8.33 (s, 1H) 10.87-10.92 (br. s, 1H)

10 76 e) 7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



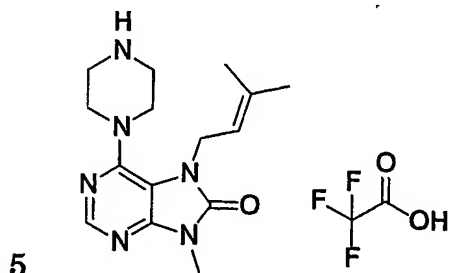
4-(9-メチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に炭酸カリウム 6 mg および 1-ブロモ-2-ブチン 4 μl を加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチル 1 ml および水 1 ml を加え、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン 0.5 ml およびトリフルオロ酢酸 0.5 ml に溶解し、2時間攪拌した後、溶媒を濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロ

- 106 -

マトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.0012 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 287.20 (M+H)<sup>+</sup>

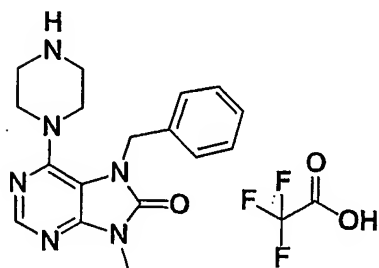
実施例 77 9-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 76 e) において、1-ブロモ-2-ブチンの代わりに 1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン 5  $\mu$  l を用いて、実施例 76 e) と同様に処理し、標記化合物 4.3 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 303.26 (M+H)<sup>+</sup>

10 実施例 78 7-ベンジル-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン トリフルオロ酢酸塩



実施例 76 e) において、1-ブロモ-2-ブチンの代わりにベンジルブロミド 5  $\mu$  l を用いて、実施例 76 e) と同様に処理し、標記化合物 4.8 mg を得た。

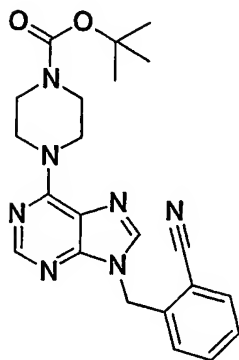
15 MS  $m/e$  (ESI) 325.23 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 79 2-[7-(2-ブチニル)-8-オキソ-6-ピペラジン-1-イル-7,8-ジヒドロプリン-9-イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩



- 107 -

79a) 4-[9-(2-シアノベンジル)-9H-プリン-6-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



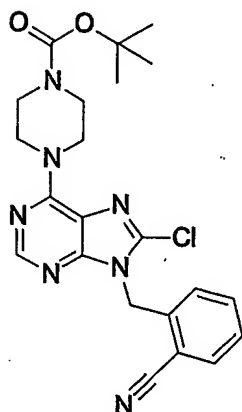
- 4-(9H-プリン-6-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物76a) 1.52gのN,N-ジメチルホルムアミド100ml溶液に炭酸カリウム0.76gおよび(2-ブロモメチル)ベンゾニトリル1.08gを加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル500mlおよび水500mlを加え、濾過した。有機層を水200mlで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液200mlで1回順次洗浄した。濾取した固体をジクロロメタン500mlに溶解し、炭酸水素ナトリウムの5%水溶液200mlおよび水200mlで順次洗浄し、酢酸エチルの有機層とあわせた後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をトルエンをもって再結晶し、標記化合物2.04gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- 15 1.50 (s, 9H) 3.53-3.61 (m, 4H) 4.04-4.15 (br. s, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.37 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.42 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.54 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.70 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.89 (s, 1H) 8.36 (s, 1H)

79b) 4-[8-クロロ-9-(2-シアノベンジル)-9H-プリン-6-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 108 -

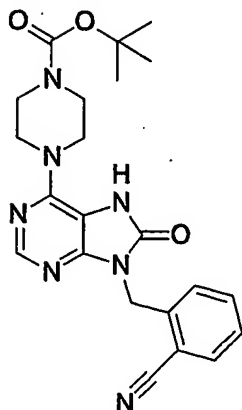


- 4-[9-(2-シアノベンジル)-9H-プリン-6-イル]-ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.419 g を N, N-ジメチルホルムアミド 80 ml に懸濁させ、N-クロロコハク酸イミド 0.160 g を加え、室温で 72 時間攪拌した。更に N-クロロコハク酸イミド 0.160 g を加え、60℃で 18 時間加熱した後、酢酸エチル 200 ml および水 100 ml を加え、有機層を水 50 ml で 2 回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 5 ml で 1 回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、ジクロロメタン：酢酸エチル 7：3 画分から標記化合物 0.100 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 1.50 (s, 9H) 3.53-3.60 (m, 4H) 4.18-4.27 (br. s, 4H) 5.62 (s, 2H) 6.99 (d, J=7.4Hz, 1H) 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.49 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.71 (d, J=7.4Hz, 1H) 8.31 (s, 1H)
- 79 c) 4-[9-(2-シアノベンジル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル]-ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 109 -

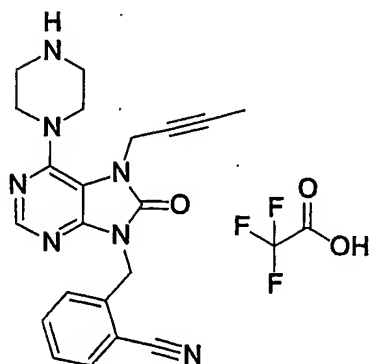


- 4-[8-chloro-9-(2-cyanobenzyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester 0.100 g of dimethylsulfoxide 3 ml solution to acetic acid sodium 0.168 g and sodium cyanide 0.100 g was added, heated at 135°C for 45 hours. The reaction solution was filtered, and the product was purified by reverse-phase HPLC to give 0.044 g of the labeled compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 1.50 (s, 9H) 3.53-3.57 (m, 4H) 3.65-3.70 (m, 4H) 5.34 (s, 2H) 7.38 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.39 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.53 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.70 (d, J=7.5Hz, 1H) 8.25 (s, 1H) 10.87 (s, 1H)

7.9 d) 2-[7-(2-butenyl)-8-oxo-6-piperazine-1-yl-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl] benzonitrile trifluoroacetic acid salt



- 4-[9-(2-cyanobenzyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester 0.044 g

- 110 -

のN, N-ジメチルホルムアミド3ml溶液に炭酸カリウム0.017gおよび1-ブromo-2-ブチン0.011mlを加え、室温で72時間攪拌した。酢酸エチル10mlおよび水10mlを加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン3mlおよびトリフルオロ酢酸3ml  
5 に溶解し、2時間攪拌した後、トルエン10mlを加え、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物0.0162gを得た。

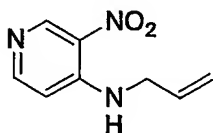
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.80 (s, 3H) 3.30-3.45 (br. s, 4H) 3.63-3.75 (br. s, 4H) 4.70 (s, 2H) 5.35  
(s, 2H) 7.30-7.41 (m, 2H) 7.52 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.63 (d, J=7.5Hz, 1H) 8.39  
10 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 388.18 (M+H)<sup>+</sup>

実施例80 2-(3-ベンジル-2-オキソ-4-ピペラジニン-1-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[4.5-c]ピリジン-1-イルメチル) ベンゾニトリル

80a) アリル-(3-ニトロピリジン-4-イル) アミン



15

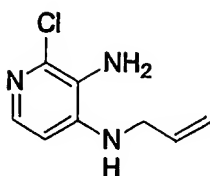
4-エトキシ-3-ニトロピリジン塩酸塩 [CAS No. 94602-04-7] 18.0gのエタノール400ml溶液にアリルアミン40mlを加え、8時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)溶出分画より標記化合物13.6gを得た。  
20

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 4.00 (m, 2H) 5.29-5.35 (m, 2H) 5.87-5.98 (m, 1H) 6.63 (d, J=6.5Hz, 1H)  
8.30 (d, J=6.5Hz, 1H) 8.31 (br. s, 1H) 9.23 (s, 1H)

80b) N\*4\*-アリル-2-クロロピリジン-3; 4-ジアミン

- 111 -

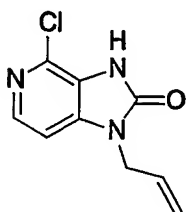


- アリル- (3-ニトロピリジン-4-イル) アミン 3.02 g に 35% 塩酸 55 ml を加え 90℃ まで加熱した。塩化錫 19.1 g を加え、90℃ で 30 分反応させた。反応溶液を氷水で冷却し、氷水 250 ml を加えた。反応溶液を減圧濃縮した後、アンモニア-メタノールの飽和溶液 250 ml を加え、20 時間攪拌した。酢酸エチル 750 ml を加え、セライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 2.88 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ 3.29-3.58 (br. s, 2H) 3.84 (d, J=6.3Hz, 2H) 4.26-4.37 (br. s, 1H) 5.24 (d, J=11.0Hz, 1H) 5.29 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.85-5.98 (ddt, J=16.0, 11.0, 6.3Hz, 1H) 6.43 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.66 (d, J=6.5Hz, 1H)

80 c) 1-アリル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4.5-c]ピリジン-2-オン



15

- N\*4\*-アリル-2-クロロピリジン-3, 4-ジアミン 2.88 g のアセトニトリル溶液に炭酸 N, N'-ジスシンイミジル 4.46 g のアセトニトリル 400 ml 溶液を加え、70 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 500 ml、水 300 ml に溶解し、有機層を 1N 塩酸 100 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ジ
- 20

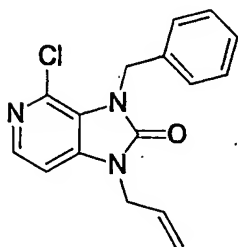
- 112 -

クロロメタン (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 2. 30 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 4.51 (d, J=5.7Hz, 2H) 5.25 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H) 5.8  
5-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H) 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.10 (d, J=6.9Hz,  
5 1H) 8.99 (br. s, 1H)

80 d) 1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-2-オン

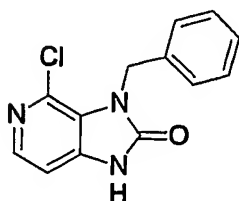


1-アリル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-2-  
10 -オン 1. 05 g の N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に炭酸カリウム 0.  
76 g およびベンジルブロマイド 0. 94 g を加え、室温で 14 時間攪拌した。水  
300 ml および酢酸エチル 300 ml を加え、有機層を水 100 ml で 3 回と塩  
化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、  
減圧濃縮し、標記化合物 1. 57 g を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 4.56 (d, J=5.7Hz, 2H) 5.23 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H) 5.4  
4 (s, 2H) 5.85-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H) 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H) 7.2  
5-7.34 (m, 5H) 8.08 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.99 (br. s, 1H)

80 e) 3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリ  
20 ジン-2-オン



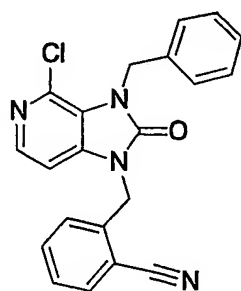
- 113 -

1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-2-オン 0. 75 g の 1, 4-ジオキサン 15 ml 溶液に水 1. 5 ml、4-メチルモルホリンN-オキシド 1. 06 g、2%オスミウム酸水溶液 3 ml および過ヨウ素酸ナトリウム 1. 94 g の水溶液 6 ml を加え、18時間 60℃で加熱した。水 200 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。得られた有機層を水 50 ml で2回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 0. 38 g を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 5.44 (s, 2H) 7.01 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.08 (d, J=6.5Hz, 1H) 9.18 (s, 1H)

80 f) 2-(3-ベンジル-4-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-1-イルメチル) ベンゾニトリル



15

3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4. 5-c]ピリジン-2-オン 0. 259 g の N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に炭酸カリウム 0. 152 g および (2-ブロモメチル) ベンゾニトリル 0. 216 g を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル 60 ml および水 30 ml を加え、有機層を水 30 ml で2回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 30 ml で1回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル：ヘキサン 3 : 2 画分から標記化合物

20

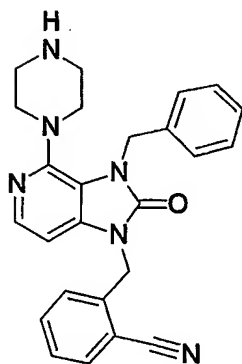
- 114 -

0.364 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

5.35 (s, 2H) 5.49 (s, 2H) 6.96 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.24-7.35 (m, 5H) 7.41 (d, J=7.4Hz, 1H) 7.44 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.57 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.73 (d, J=7.4Hz, 1H) 8.06 (d, J=5.6Hz, 1H)

80 g) 2-(3-ベンジル-2-オキソ-4-ピペラジニン-1-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルメチル) ベンゾニトリル



10 窒素の雰囲気下、2-(3-ベンジル-4-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イルメチル) ベンゾニトリル0.364 gおよびピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.543 gを170℃で12時間加熱した。残渣を冷却し、アミンで処理したシリカを用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル：ヘキサン4：1から酢酸エチル：メタノール98：2までの画分から標記化合物0.150 gを得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

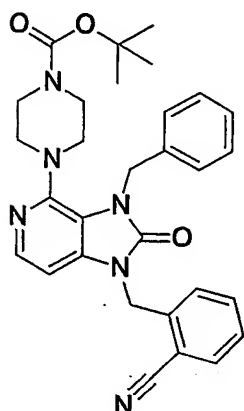
2.96-3.00 (m, 4H) 3.01-3.06 (m, 4H) 5.28 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 6.74 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.21-7.33 (m, 6H) 7.39 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.49 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=7.4Hz, 1H) 8.02 (d, J=5.6Hz, 1H)

20 実施例81 2-[3-ベンジル-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩



- 115 -

81a) 4-[3-ベンジル-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



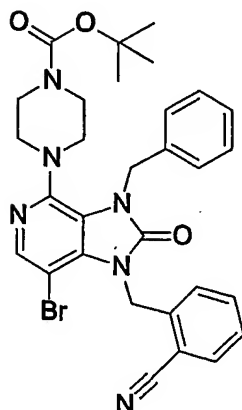
- 5 2-(3-ベンジル-2-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル (化合物80 g) 0.146 gのジクロロメタン10 ml溶液に二炭酸-ジ-t-ブチル0.094 gおよびトリエチルアミン0.050 mlを加え、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン:
- 10 酢酸エチル7:3画分から標記化合物0.121 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- 1.46 (s, 9H) 2.95-3.00 (m, 4H) 3.41-3.53 (br. s, 4H) 5.30 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 6.78 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 7.20-7.25 (m, 5H) 7.31 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.69 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 8.02 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)
- 15

81b) 4-[3-ベンジル-7-ブロモ-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 116 -

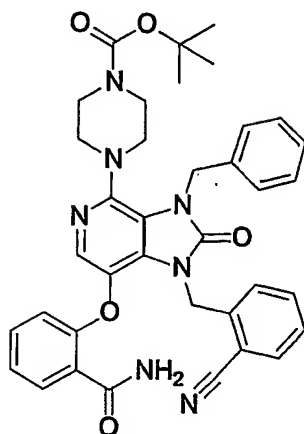


- 4 - [3-ベンジル-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-1H-イミダゾ  
[4. 5-c]ピリジン-4-イル] - ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
テル 0.121 g のアセトニトリル 5 ml 溶液に炭酸水素ナトリウム 0.029 g  
5 および N-ブロモコハク酸イミド 0.044 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。  
酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで  
乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、  
ヘキサン：酢酸エチル 7：3 画分から標記化合物 0.148 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10 1.46 (s, 9H) 2.97-3.01 (m, 4H) 3.28-3.69 (br. s, 4H) 5.42 (s, 2H) 5.70 (s,  
2H) 6.75 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.22-7.31 (m, 5H) 7.36 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.43 (t,  
J=7.5Hz, 1H) 7.69 (d, J=7.5Hz, 1H) 8.03 (s, 1H)  
81 c) 4 - [3-ベンジル-7-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-(2-  
シアノベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4. 5-c]  
15 ピリジン-4-イル] - ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 117 -



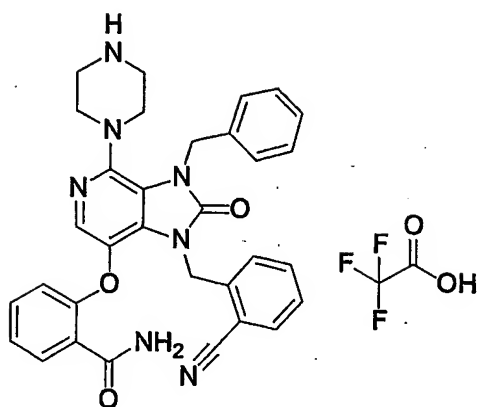
4 - [3-ベンジル-7-ブromo-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-1  
H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-イル] - ピペラジン-1-カルボン酸  
5 t-ブチルエステル 0.123 g の 1-メチル-2-ピロリドン 2 ml 溶液にサリチ  
ルアミド 0.056 g、炭酸セシウム 0.130 g、2, 2, 6, 6-テトラメチ  
ル-3, 5-ヘプタンジオン 0.005 ml および塩化銅 (I) 0.010 g を加  
え、窒素雰囲気下、130℃で22時間加熱した。反応溶液を冷却し、t-ブチル  
メチルエーテルを加え、セライト濾過した。酢酸エチル 25 ml でセライトを洗浄  
し、有機層をあわせ、2 N 塩酸 10 ml、0.5 N 塩酸 10 ml、1 N 水酸化ナト  
10 リウム水溶液 10 ml および塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で順次洗浄し、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体ク  
ロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.023 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1.46 (s, 9H) 2.99-3.07 (br. s, 4H) 3.27-3.55 (br. s, 4H) 5.43 (s, 2H) 5.45  
15 (s, 2H) 6.75 (t, J=7.3Hz, 1H) 6.95 (t, J=7.1Hz, 1H) 7.20 (d, J=6.9Hz, 2H)  
7.26-7.35 (m, 6H) 7.39 (t, J=7.3Hz, 1H) 7.40 (d, J=7.1Hz, 1H) 7.46 (t, J=7.  
3Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.53 (br. s, 1H)

81 d) 2 - [3-ベンジル-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-4-ピ  
ペラジン-1-イル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-  
20 7-イルオキシ] - ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

- 118 -

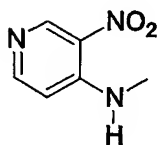


- 4- [3-ベンジル-7-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-(2-シアノベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]-ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.023 g を  
 5 ジクロロメタンおよびトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、室温で2時間攪拌した後、トルエン 5 ml を加え、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.016 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 560.15 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- 実施例 82 3-(2-ブチニル)-1-メチル-4-ピペラジーン-1-イル-1,  
 10 3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン

82a) メチル-(3-ニトロ-ピリジン-4-イル) アミン



- 4-エトキシ-3-ニトロピリジン 10.0 g をメチルアミンの40%メタノール溶液 100 ml に溶解し、60時間80℃で加熱した。溶液を冷却し、酢酸エチル 500 ml を加え、有機層を水 300 ml で2回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 300 ml で1回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を濾過し、減圧濃縮し、標記化合物 7.00 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

3.06 (d, J=4.3Hz, 3H) 6.72 (d, J=5.6Hz, 1H) 8.11-8.21 (br. s, 1H) 8.23 (d,

- 119 -

J=5.6Hz, 1H) 9.22 (s, 1H)

82b) 2-クロロ-N<sup>\*</sup>4<sup>\*</sup>-メチルピリジン-3, 4-ジアミン

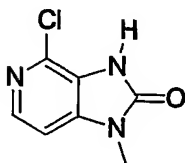


メチルー (3-ニトロピリジン-4-イル) アミン 7.00 g の濃塩酸 150  
 5 ml 溶液を 90℃ まで加熱し、塩化すず (I I) 二水和物 52.2 g を加え、30  
 分 90℃ で加熱した。反応溶液を 0℃ に冷却し、氷・水 700 ml を加え、30 分  
 攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣にアンモニアの飽和メタノール溶液 700 ml  
 を加え 5℃ で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 500 ml  
 に懸濁し、セライト濾過した。セライトと懸濁物を酢酸エチル 250 ml で 5 回洗  
 10 浄し、有機層をあわせ、減圧濃縮した。標記化合物 7.22 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

2.91 (d, J=4.5Hz, 3H) 3.31-3.50 (br. s, 2H) 4.16-4.23 (br. s, 1H) 6.40 (d,  
 J=5.8Hz, 1H) 7.67 (d, J=5.8Hz, 1H)

82c) 4-クロロ-1-メチルー1, 3-ジヒドロイミダゾ[4.5-c]ピリジ  
 15 ン-2-オン



2-クロロ-N<sup>\*</sup>4<sup>\*</sup>-メチルピリジン-3, 4-ジアミン 1.38 g のアセト  
 ニトリル 300 ml 溶液に炭酸N, N'-ジスクシンイミジル 3.035 g を加  
 え、室温で 48 時間攪拌した後、更に炭酸N, N'-ジスクシンイミジル 3.0  
 20 35 g を加え 50℃ で 8 時間加熱した。溶媒を減圧濃縮し、水 500 ml を加え、  
 ジクロロメタン 200 ml で 4 回抽出した。有機層をあわせ、減圧濃縮し、残渣を  
 シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、ジクロロメタン：酢酸エチル 1：1 画

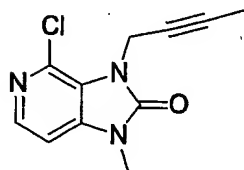
- 120 -

分から標記化合物 1.038 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

3.45 (s, 3H) 6.90 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H) 8.12 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H) 8.52-8.59 (s, 1H)

8.2 d) 3-(2-ブチニル)-4-クロロ-1-メチル-1,3-ジヒドロイミ  
5 ダゾ[4.5-c]ピリジン-2-オン

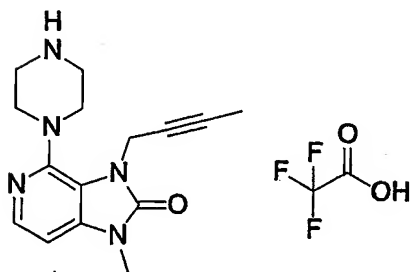


4-クロロ-1-メチル-1,3-ジヒドロイミダゾ[4.5-c]ピリジン-2-  
10 -オンのN,N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に炭酸カリウム 1.17 g お  
よび1-ブロモ-2-ブチン 0.742 ml を加え、室温で16時間攪拌した。酢  
酸エチル 300 ml および水 200 ml を加え、有機層を水 200 ml で2回およ  
び塩化ナトリウムの飽和水溶液 200 ml で1回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー  
にて精製し、酢酸エチル：ヘキサン 3：2 画分から標記化合物 0.980 g を得  
た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

1.79 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.45 (s, 3H) 4.81 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.90 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ ,  
1H) 8.11 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H)

8.2 e) 3-(2-ブチニル)-1-メチル-4-ピペラジン-1-イル-1,3-  
ジヒドロイミダゾ[4.5-c]ピリジン-2-オン



- 121 -

窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-4-クロロ-1-メチル-1,3-ジヒドロイミダゾ[4.5-c]ピリジン-2-オン 0.041 g およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.200 g を 175℃ で 4 時間加熱した後、更にピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.200 g を加え、175℃ で 16 時間加熱した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.032 g を得た。

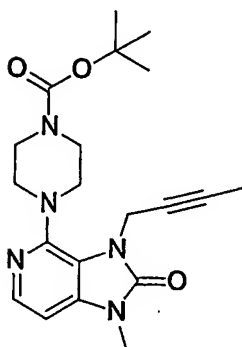
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.36 (s, 3H) 4.92 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.33 (d, J=5.7Hz, 1H) 8.20 (d, J=5.7Hz, 1H)

10 MS *m/e* (ESI) 286.17 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 83 2-[3-(2-ブチニル)-1-メチル-2-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4.5-c]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

83a) 4-[3-(2-ブチニル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4.5-c]ピリジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-4-クロロ-1-メチル-1,3-ジヒドロイミダゾ[4.5-c]ピリジン-2-オン (化合物 82d) 0.865 g およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.57 g の 1-メチル-2-ピロリドン 2 ml 溶液を 180℃ で 2 時間加熱した後、更にピペラジン-1-

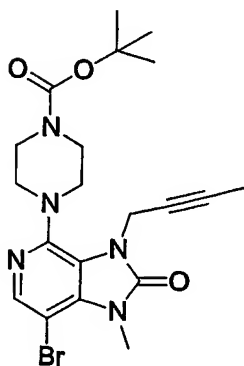
- 122 -

カルボン酸 *t*-ブチルエステル 5.00 g を加え、180℃で5時間加熱した。酢酸エチル 400 ml および水 200 ml を加え、有機層を水 200 ml で2回および塩化ナトリウムの飽和水溶液 200 ml で1回順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル：ヘキサン 3：2 画分から標記化合物 0.447 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H) 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.10-3.17 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.59-3.60 (m, 4H) 4.92 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.68 (d, J=5.7Hz, 1H) 8.08 (d, J=5.7Hz, 1H)

83b) 4-[7-ブromo-3-(2-ブチニル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル



15 4-[3-(2-ブチニル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0.447 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に炭酸水素ナトリウム 0.146 g および N-ブromoコハク酸イミド 0.288 g を加え、室温で60時間攪拌した。更に炭酸水素ナトリウム 0.219 g および N-ブromoコハク酸イミド 0.432 g を加え、室温で15時間攪拌した後、酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml で2回および塩化ナトリ



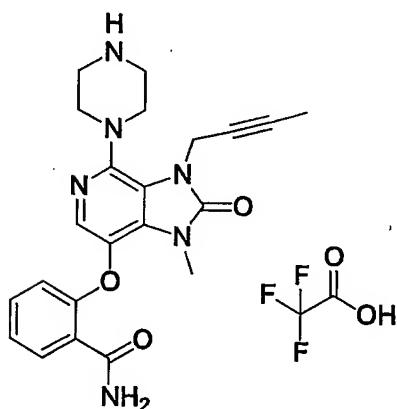
- 123 -

ウムの飽和水溶液 50 ml 1 回で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 画分から標記化合物 0.201 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

5 1.49 (s, 9H) 1.77 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05-3.02 (m, 4H) 3.38-3.72 (br. s, 4H)  
3.75 (s, 3H) 4.95 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.06 (s, 1H)

83 c) 2- [3- (2-ブチニル) -1-メチル-2-オキソ-4-ピペラジン-1-イル-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4. 5-c]ピリジン-7-イルオキシ] -ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩



10

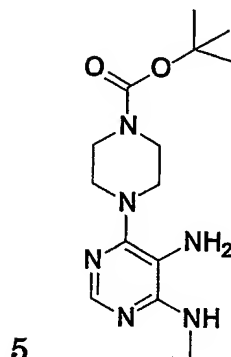
4- [7-ブromo-3- (2-ブチニル) -1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4. 5-c]ピリジン-4-イル] -ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.050 g の 1-メチル-2-ピロリドン 1 ml 溶液にサリチルアミド 0.030 g、炭酸セシウム 0.071 g、2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン 0.003 ml および塩化銅 (I) 0.006 g を加え、窒素雰囲気下、130℃で14時間加熱した。反応溶液を冷却し、ジクロロメタン 2 ml およびトリフルオロ酢酸 3 ml を加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.007 g を得た。

20 MS m/e (ESI) 421.17 (M+H)<sup>+</sup>

- 124 -

実施例 84 7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロプリン-8-チオン トリフルオロ酢酸塩

84 a) 4-(5-アミノ-6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



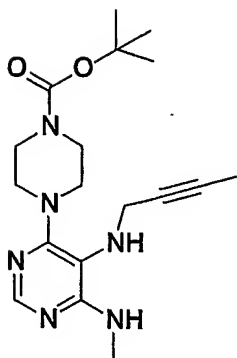
4-[6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 61 a) 5.0 g をアセトニトリル 50 ml に溶解し、これにメチルアミン (40%、メタノール溶液) 2.83 ml を加えた。室温にて反応溶液を 17 時間攪拌後、反応溶液に水を 150 ml を加えた。反応溶液を室温で 1 時間攪拌後、沈殿物を濾取した。得られた黄色固体を水、ヘキサンで洗浄し、黄色固体 4.05 g を得た。得られた黄色固体の 1 g を、エタノール 20 ml に溶解し、これに 10% パラジウムカーボン粉末 (含水晶) を 200 mg 加えた。水素雰囲気下、室温にて反応溶液を 15 時間攪拌後、不溶物を濾過して除き、得られた濾液を減圧下濃縮し、標記化合物を 920 mg 得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H) 3.05 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 3H) 3.07 (m, 4H) 3.55 (m, 4H) 4.48 (br. s, 2H) 8.15 (s, 1H)

84 b) 4-[5-(2-ブチニルアミノ)-6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

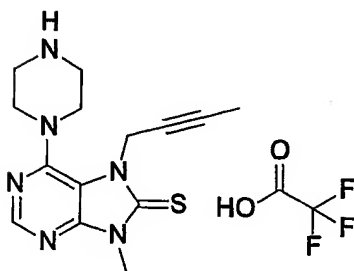
- 125 -



4-(5-アミノ-6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 200 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5.0 ml に溶解し、これに 1-ブロモ-2-ブチン 57  $\mu$ l および無水炭酸カリウム 107 mg を加えた。室温にて反応溶液を 20 時間攪拌後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を 118 mg 得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.46 (s, 9H) 1.80 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.99 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 3H) 3.16 (m, 4H) 3.53 (m, 4H) 3.60 (br. d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 4.48 (br. d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H) 8.18 (s, 1H) 8.4 c) 7-(2-ブチニル)-9-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-チオン トリフルオロ酢酸塩



15

4-[5-(2-ブチニルアミノ)-6-メチルアミノ-ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 18 mg をアセトニトリル 0.

- 126 -

- 5 ml に溶解し、これにチオカルボニルジイミダゾール 100 mg を加えた。反応溶液を 80℃ で 48 時間攪拌後、反応溶液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝3：7)にて精製した。得られた固体をトリフルオロ酢酸に溶解し、この反応溶液を室温にて 5 分攪拌後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 13.05 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

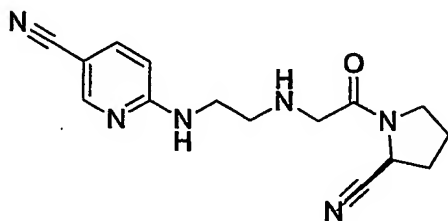
δ 1.85 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.52 (m, 4H) 3.70 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.53 (s, 1H)

- 10 MS *m/e* (ESI) 303 (M+H)<sup>+</sup>

[試験例 1]

&lt;対照化合物 (NVP DPP728)&gt;

米国特許 6011155 号記載の下記化合物を、実施例に準じて合成した。



- 15 <DPP IV 阻害作用の測定 (in vitro 試験)>

- 反応用緩衝液 (50 mM Tris-HCl pH 7.4、0.1% BSA) にブタ腎臓より得られた DPP-IV を 10 mU/mL になるよう溶解し、これを 110 μl 添加した。さらに、前記実施例で得た薬物を 15 μl 添加した後、室温で 20 分間インキュベーションし、2 mM に溶解した Gly-Pro-p-nitroanilide を 25 μl (最終濃度 0.33 mM) 加えて、酵素反応を開始した。反応時間は 20 分とし、1 N リン酸溶液 25 μl 加え、反応を停止した。この 405 nm における吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求め IC<sub>50</sub> を算出した。結果を表 1 に示す。

- 1 2 7 -

表 1

| 実施例番<br>号 | IC <sub>50</sub> (μ<br>M) | 実施例番<br>号 | IC <sub>50</sub> (μ<br>M) | 実施例番号 | IC <sub>50</sub><br>(μ M) |
|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------|-------|---------------------------|
| 1         | 0.240                     | 33        | 0.163                     | 60    | 0.119                     |
| 2         | 0.0864                    | 34        | 0.0148                    | 61    | 0.0619                    |
| 3         | 0.325                     | 35        | 0.0266                    | 62    | 0.139                     |
| 4         | 0.334                     | 36        | 0.0807                    | 63    | 0.146                     |
| 5         | 0.172                     | 37        | 0.149                     | 64    | 0.0325                    |
| 6         | 0.450                     | 38        | 0.150                     | 65    | 0.0167                    |
| 7         | 0.199                     | 39        | 0.0323                    | 66    | 0.0593                    |
| 8         | 1.16                      | 40        | 0.0896                    | 67    | 0.0498                    |
| 9         | 0.214                     | 41        | 0.0917                    | 68    | 0.187                     |
| 10        | 0.251                     | 42        | 0.0425                    | 69    | 0.224                     |
| 11        | 0.179                     | 43        | 0.0678                    | 70    | 0.0948                    |
| 12        | 0.0474                    | 44        | 0.132                     | 71    | 0.260                     |
| 13        | 0.0247                    | 45        | 0.130                     | 72    | 0.141                     |
| 14        | 0.124                     | 46        | 0.0426                    | 73    | 0.0484                    |
| 15        | 0.319                     | 47        | 0.167                     | 74    | 0.0140                    |
| 16        | 0.364                     | 48        | 0.0716                    | 75    | 0.921                     |
| 17        | 0.263                     | 49        | 0.0400                    | 76    | 1.06                      |
| 18        | 0.972                     | 50        | 0.00365                   | 77    | 8.13                      |
| 19        | 5.41                      | 51        | 0.130                     | 78    | 3.80                      |
| 20        | 0.642                     | 52        | 0.175                     | 79    | 0.0042                    |
| 21        | 2.45                      | 53        | 1.37                      | 80    | 3.01                      |
| 27        | 3.14                      | 54        | 0.0888                    | 81    | 0.409                     |

- 1 2 8 -

|    |         |    |        |       |      |
|----|---------|----|--------|-------|------|
| 28 | 89.5    | 55 | 0.0372 | 82    | 5.23 |
| 29 | 0.00292 | 56 | 0.0964 | 83    | 1.13 |
| 30 | 0.132   | 57 | 0.0775 | 84    | 13.6 |
| 31 | 0.259   | 58 | 0.0156 | 対照化合物 | 226  |
| 32 | 0.212   | 59 | 0.119  |       |      |

## 〔試験例2〕

<正常マウスの耐糖能に対する効果 (in vivo 試験) >

動物：雄性C57BL/6Nマウス（日本チャールス・リバーより購入）

## 5 方法：

〔被検化合物の調整及び投与〕

被検化合物を、下表2に示した用量で、0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁した。この被検化合物とNVP DPP728（米国特許6011155号）の懸濁液もしくは、溶媒対照群である0.5%MC溶液を10mL/kgの容量で経口投与し、その30分後に、グルコース溶液を10mL/kgの容量で経口投与した。グルコースは、2g/kgの用量で経口投与した。

〔採血および血糖値の測定〕

被検物質およびNVP DPP728の投与直前とグルコース溶液の投与直前および投与後30、60、120分後に、無麻酔下でマウスの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液10μLを採取し、直ちに0.6M過塩素酸140μLに混合する。遠心分離（1500g、10分、4℃、冷却遠心機GS-6KR、ベックマン（株））して得た上清中のグルコースをグルコースCIIテストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。

結果：

20 0.5% MC溶液、NVP DPP728及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から120分後までの血糖－時間曲線下面積（AUC<sub>0-120</sub>；A

- 129 -

rea Under the Curve) を算出した。0.5%MC溶液投与群の $AUC_{0-120}$ を100%、NVP DPP728 (10mg/kg) 投与群の $AUC_{0-120}$ を0%としたときの、被検化合物の耐糖能改善度を以下の式で計算した。  
耐糖能改善度 (%) =

- 5  $(\text{被検化合物の} AUC_{0-120} - \text{NVP DPP728 (10mg/kg) 投与群の} AUC_{0-120}) / (0.5\% \text{ MC溶液投与群の} AUC_{0-120} - \text{NVP DPP728 (10mg/kg) 投与群の} AUC_{0-120}) \times 100$

この%値が低いほど耐糖能改善が良いことを示す。

結果を表2 (正常マウスの耐糖能に対する効果) に示す。

10

表2

| 検体<br>(mg/kg) | 耐糖能改善度<br>(%) | 検体<br>(mg/kg) | 耐糖能改善度<br>(%) |
|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 実施例1 (1)      | 19.8          | 実施例51 (1)     | 59.3          |
| 実施例7 (1)      | 19.8          | 実施例52 (1)     | 29.7          |
| 実施例10 (1)     | 17.3          | 実施例54 (1)     | 24.4          |
| 実施例13 (1)     | 33.5          | 実施例56 (1)     | 11.3          |
| 実施例15 (1)     | 46            | 実施例61 (1)     | 9.4           |
| 実施例46 (1)     | 37            | 実施例64 (1)     | -11.4         |
| 実施例47 (1)     | 11.6          | 実施例65 (1)     | 9.5           |
| 実施例48 (1)     | 37.4          | 実施例69 (1)     | 44.1          |

本発明化合物である新規1, 3-ジヒドロイミダゾール縮合環化合物の中から、上記のin vivo実験によって、経口投与により、1~10 (mg/kg) の投与量で、正常マウスの耐糖能に対して明確な効果を見出すことができた。

## 15 産業上の利用の可能性

本発明により、DPP IV阻害作用を示す1, 3-ジヒドロイミダゾール縮

- 130 -

合環化合物を提供することができた。

したがって本発明における 1, 3-ジヒドロイミダゾール縮合環化合物は、例えば糖尿病治療剤、肥満治療剤、高脂血症治療剤、AIDS 治療剤、骨粗鬆症治療剤、消化管障害治療剤、血管新生治療剤、不妊症治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤、抗リウマチ剤、ガン治療剤等の治療・予防剤として有用である。

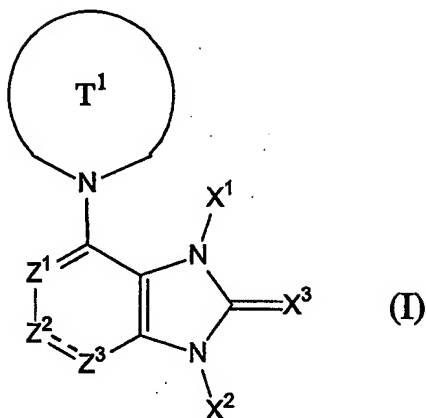
また経口投与による薬効を確認するため、耐糖能改善作用を指標とした試験をおこない、経口有効性を確認し、医薬としての有用性を見いだした。



- 131 -

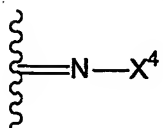
## 請求の範囲

## 1. 一般式



- 5 [式中、 $T^1$ は環中の窒素原子が1または2個である、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員複素環を意味する；

$X^3$ は酸素原子、硫黄原子または式



を意味する；

- 10  $X^4$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基または置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

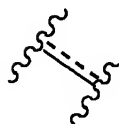
- $X^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

$Z^1$ は窒素原子または式 $-CR^3=$ を意味する；

- 132 -

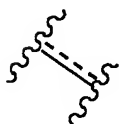
$Z^2$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して窒素原子、式 $-CR^1=$ 、カルボニル基または式 $-NR^2-$ を意味する；

式(I)中、式



5 は二重結合または単結合を意味する；

式(I)中、式



が二重結合の場合、 $Z^2$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して窒素原子または式 $-CR^1=$ を意味する；

10  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $X^2$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$ で表わされる基を意味する；

$A^0$ は単結合、または下記置換基群Aから選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

15  $A^1$ は単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

20  $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

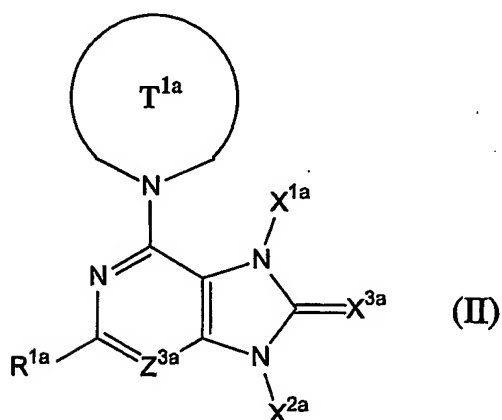
- 133 -

ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基群Aから選ばれる  
1～3個の基を有していてもよい。

<置換基群A>

- 置換基群Aは、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-NR^{B4}-R^{B5}$ （式中、 $R^{B4}$ および $R^{B5}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）、式 $-CO-R^{B6}$ （式中、 $R^{B6}$ は1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジニル基を意味する。）および式 $-CO-R^B-R^{B2}$ （式中、 $R^B$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B3}-$ を意味する。 $R^{B2}$ および $R^{B3}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

2. 一般式



[式中、 $Z^{3a}$ は窒素原子または式 $-CR^{2a}=$ を意味する；

20  $X^{3a}$ は酸素原子または硫黄原子を意味する；

- 134 -

$T^{1a}$ は環中の窒素原子が1または2個である、アミノ基または $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を有していてもよい単環式4～8員複素環を意味する；

$X^{1a}$ は水素原子、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基またはベンジル基を意味する；

- 5  $R^{1a}$ および $R^{2a}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、シアノ基または式 $-A^{0a}-A^{1a}$ で表わされる基を意味する；

$A^{0a}$ は酸素原子、硫黄原子または $-NA^{2a}-$ で表わされる基を意味する；

- 10  $A^{1a}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、フェニル基、シアノフェニル基、カルバモイルフェニル基、ベンジル基、ピリジルメチル基またはピリジル基を意味する；

$A^{2a}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

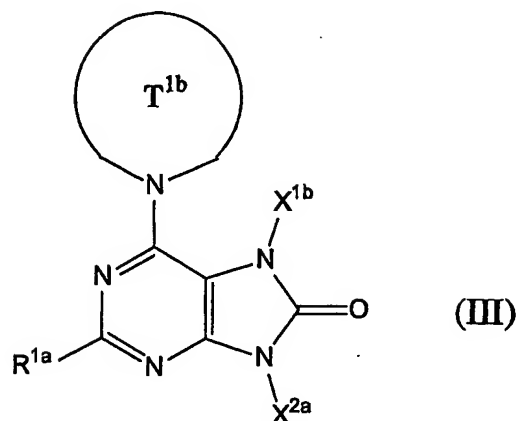
- 15  $X^{2a}$ は水素原子、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、シクロヘキセニル基、1H-ピリジン-2-オン-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-イル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよい5または6員ヘテロアリール基、下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいフェニル $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基群Bから選ばれる基を有していてもよいピリジル $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

<置換基群B>

- 20 置換基群Bは、塩素原子、臭素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基および $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基からなる群を意味する。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 3. 一般式

- 135 -



[式中、 $T^{1b}$ はピペラジーン-1-イル基、3-アミノ-ピペリジン-1-イル基または3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル基を意味する；

$X^{1b}$ は2-ペンチニル基、2-ブチニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-ブテニル基またはベンジル基を意味する；

$R^{1a}$ および $X^{2a}$ は請求項2記載の $X^{1a}$ および $X^{2a}$ と同意義である。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4.  $R^{1a}$ が水素原子、塩素原子、シアノ基、メトキシ基、エトキシ基、i-プロピルオキシ基、メチルチオ基、アリルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、フェニルオキシ基、シアノフェニルオキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、フェニルメチルオキシ基、(フェニルメチル)アミノ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリジルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基である請求項2または3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5.  $R^{1a}$ が水素原子、メトキシ基、エトキシ基、i-プロピルオキシ基、2-シアノフェニルオキシ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である請求項2または3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6.  $X^{2a}$ が水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、2-メチルプロピル基、式 $-CH_2-R^{10}$  (式中、 $R^{10}$ はカルバモイル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、シアノ基、シクロプロピル基またはメトキシ基を意味する。)

で表わされる基、3-シアノプロピル基、アリル基、2-プロピニル基、2-ブチ

- 136 -

ニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-シクロヘキシニル基、クロロピリジル基、メトキシピリジル基、メトキシピリミジル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、ピリジルメチル基、1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェニル基、下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいベンジル基または下記置換基群Yから選ばれる基を有していてもよいフェネチル基であり、

置換基群Yが塩素原子、臭素原子、メトキシ基、シアノ基、ビニル基およびメチル基からなる群である請求項2~5いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7.  $X^{2a}$ がメチル基、n-プロピル基、アリル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピルメチル基、フェニル基、3-ピリジル基、3-フリル基、3-チエニル基、2-メトキシ-5-ピリミジニル基、2-メトキシ-5-ピリジニル基、2-クロロ-4-ピリジル基または1H-ピリジン-2-オン-5-イル基である請求項2~5いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬。

9. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有するジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤。

10. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

11. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、多発性硬化症、アレルギー性疾患もしくはガンの予防または治療剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。

12. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する糖

- 137 -

尿病の予防または治療剤。

13. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害が有効な疾患の治療または予防方法。

5 14. 前記ジペプチジルペプチダーゼI V阻害が有効な疾患が糖尿病である、請求項13記載の治療または予防方法。

15. 薬剤の製造のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

10 16. 前記薬剤が、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤である請求項15記載の使用。

17. 前記薬剤が、糖尿病が有効な疾患の治療剤または予防剤である請求項15記載の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15402

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/16, 473/18, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522, 31/52, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 15/08, 19/10, 25/00, 29/00, 31/18, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/16, 473/18, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522, 31/52

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.             |
|-----------|--|-----------------------------------|
| X<br>A    | JP 2001-151777 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>05 June, 2001 (05.06.01),<br>Pages 1 to 2; compounds 17 to 34<br>& EP 1176146 A     | 1, 2, 8-11, 15, 16<br>3-7, 12, 17 |
| X<br>A    | JP 2000-86663 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>28 March, 2000 (28.03.00),<br>Pages 1 to 2; compounds 2-01 to 2-04<br>(Family: none) | 1, 2, 8-11, 15, 16<br>3-7, 12, 17 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 January, 2004 (07.01.04)

Date of mailing of the international search report  
27 January, 2004 (27.01.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15402

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13, 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 13 and 14 are relevant to method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/16, 473/18, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522, 31/52, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 9/00, 15/08, 19/10, 25/00, 29/00, 31/18, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/16, 473/18, 473/24, 473/34, 473/40, A61K31/522, 31/52

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                      | 関連する<br>請求の範囲の番号                  |
|-----------------|--|-----------------------------------|
| X<br>A          | JP 2001-151777 A (大正製薬株式会社) 2001.06.05, 第1-2頁, 化合物17~34 & EP 1176146 A | 1, 2, 8-11, 15, 16<br>3-7, 12, 17 |
| X<br>A          | JP 2000-86663 A (大正製薬株式会社) 2000.03.28, 第1-2頁, 化合物2-01~2-04 (ファミリーなし)   | 1, 2, 8-11, 15, 16<br>3-7, 12, 17 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.01.2004

国際調査報告の発送日

27.1.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

印

4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13, 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲13, 14の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**ENGLISH TRANSLATION OF**

**PCT PUBLICATION: WO 2004/050656 A1**

**Entitled: "FUSED 1,3-DIHYDRO-IMIDAZOLE RING  
COMPOUNDS (1,3-DIHYDROIMIDAZOLE FUSED-RING  
COMPOUND)"**

**Cited in Supplemental Information Disclosure Statement**

**Re: US Application Serial No.: 10/516,971**

**Filed: December 3, 2004**

**Attorney Docket No.: 082398-000110US**

## DESCRIPTION

## FUSED 1,3-DIHYDRO-IMIDAZOLE RING COMPOUNDS

5    Technical Field

The present invention relates to novel compounds having DPPIV-inhibiting activities, and particularly relates to fused 1,3-dihydro-imidazole ring compounds that are useful as DPPIV inhibitors.

10   Background Art

Dipeptidyl peptidase-IV (DPPIV) is a kind of serine protease that specifically hydrolyzes the dipeptide-X-Pro (X may be any amino acid) from the free N terminus of a polypeptide chain.

Glucose-dependent insulintropic hormone (incretin; GLP-1, Glucagon-Like Peptide-1 and GIP; Glucose-dependent Insulintropic Polypeptide), which is secreted postprandially from the intestinal tract, is quickly degraded and inactivated by this DPPIV. Suppressing this degradation of GLP-1 by DPPIV enhances the action of incretin (GLP-1 and GIP), and facilitates insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells due to glucose stimulus. It has been shown that, as a result, postchallenge hyperglycemia is improved in oral glucose tolerance tests (see Non-patent document 1). Furthermore, it has also been shown that GLP-1 is involved in suppressive effects on appetite and food intake, and also in  $\beta$  cell protection based on its promotional effect on pancreatic  $\beta$  cell differentiation and growth.

Therefore, DPPIV inhibitors can be expected to serve as useful therapeutic and preventive agents against diseases involving GLP-1 and GIP, such as obesity and diabetes.

As shown below, a relationship has been reported between various diseases, including diabetes, and DPPIV. DPPIV inhibitors can therefore be expected to become therapeutic agents for such diseases.

(1) Preventive and therapeutic agents for AIDS (see Non-patent document 2),

(2) preventive and therapeutic agents for osteoporosis (see Non-patent document 3),

30    (3) preventive and therapeutic agents for intestinal disorders (see Non-patent document 4),

(4) preventive and therapeutic agents for hyperlipidemia, diabetes, and obesity, (see Non-patent documents 5 and 6),

(5) preventive and therapeutic agents for angiogenesis (see Non-patent document 7),

35    (6) preventive and therapeutic agents for infertility (see Patent document 1),

(7) preventive and therapeutic agents for inflammatory diseases, autoimmune diseases,

and chronic rheumatoid arthritis (see Non-patent document 8), and

(8) preventive and therapeutic agents for cancer (see Non-patent documents 9 and 10),

(9) preventive and therapeutic agents for multiple sclerosis (see Non-patent document 11)

Although a number of DPPIV inhibitors are known (see Patent documents 2-11), DPPIV

5 inhibitors comprising a fused 1,3-dihydroimidazole ring are not known.

[Non-patent document 1]

Diabetologia 1999 Nov, 42(11): 1324-31

[Non-patent document 2]

Science 1993, 262: 2045-2050

10 [Non-patent document 3]

Clinical chemistry 1988, 34: 2499-2501

[Non-patent document 4]

Endocrinology 2000, 141: 4013-4020

[Non-patent document 5]

15 Diabetes 1998, 47: 1663-1670,

[Non-patent document 6]

Life Sci 2000, 66(2): 91-103

[Non-patent document 7]

Agents and actions 1991, 32: 125-127

20 [Non-patent document 8]

The Journal of Immunology 2001, 166: 2041-2048

[Non-patent document 9]

Br J Cancer 1999 Mar, 79(7-8): 1042-8

[Non-patent document 10]

25 J Androl 2000 Mar-Apr, 21(2): 220-6

[Non-patent document 11]

The Journal of Immunology 2001, 166: 2041-48

[Patent document 1]

WO 00/56296

30 [Patent document 2]

US Patent Application No. 2001020006

[Patent document 3]

US Patent No. 6,303,661

[Patent document 4]

35 US Patent No. 6,011,155

[Patent document 5]

US Patent No. 5,543,396

[Patent document 6]

WO 02/02560

[Patent document 7]

5 WO 00/34241

[Patent document 8]

WO 99/61431

[Patent document 9]

WO 99/67279

10 [Patent document 10]

WO 97/40832

[Patent document 11]

WO 95/29691

[Patent document 12]

15 WO 02/068420

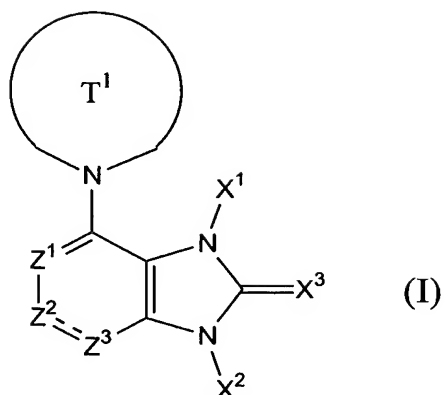
As described above, compounds with DPPIV-inhibiting activity useful as pharmaceutical agents are being earnestly sought. However, a compound with excellent DPPIV-inhibiting activity, which is also very useful as a clinically effective pharmaceutical, has yet to be discovered. Thus, an objective of the present invention is to search for and find compounds with DPPIV-inhibiting activity that can be used as preventive or therapeutic agents for the above-mentioned diseases (particularly diabetes and such).

#### Disclosure of the Invention

As a result of earnest investigations to achieve the above-mentioned objective, the present inventors succeeded in synthesizing novel fused 1,3-dihydro-imidazole ring compounds, discovering that these compounds have excellent DPPIV-inhibiting activities, and thus accomplishing this invention.

That is to say, the present invention comprises:

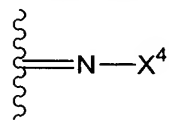
30 (1) a compound represented by the general formula (I), or a salt or a hydrate thereof,



[wherein,

$T^1$  stands for a monocyclic or bicyclic 4 to 12-membered heterocycle containing 1 or 2 nitrogen atoms in the ring, which may have substituents;

$X^3$  denotes an oxygen atom, sulfur atom, or a group of the formula



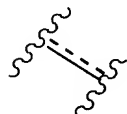
$X^4$  denotes a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have substituents, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group which may have substituents, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have substituents;

$X^1$  denotes a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have substituents, a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have substituents, a  $C_{2-6}$  alkynyl group which may have substituents, a  $C_{6-10}$  aryl group which may have substituents, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have substituents, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have substituents, or a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have substituents;

$Z^1$  denotes a nitrogen atom, or a group of the formula  $-CR^3=$ ;

$Z^2$  and  $Z^3$  each independently denote a nitrogen atom, a group of the formula  $-CR^1=$ , a carbonyl group, or a group of the formula  $-NR^2-$ ;

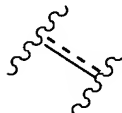
in formula (I), the following formula





denotes a double bond or a single bond;

in formula (I), when the following formula



- 5 denotes a double bond,  $Z^2$  and  $Z^3$  each independently denote a nitrogen atom or a group of the formula  $-CR^1=$ ;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $X^2$  each independently denote a hydrogen atom, a 4 to 8-membered heterocyclic group which may have substituents, or a group represented by the formula  $-A^0-A^1-A^2$ ;

- 10  $A^0$  denotes a single bond, or a  $C_{1-6}$  alkylene group that may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group A;

$A^1$  denotes a single bond, oxygen atom, sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group of the formula  $-O-CO-$ , a group of the formula  $-CO-O-$ , a group of the formula  $-NR^A-$ , a group of the formula  $-CO-NR^A-$ , a group of the formula

- 15  $NR^A-CO-$ , a group of the formula  $-SO_2-NR^A-$ , or a group of the formula  $-NR^A-SO_2-$ ;

$A^2$  and  $R^A$  each independently denote a hydrogen atom, a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group;

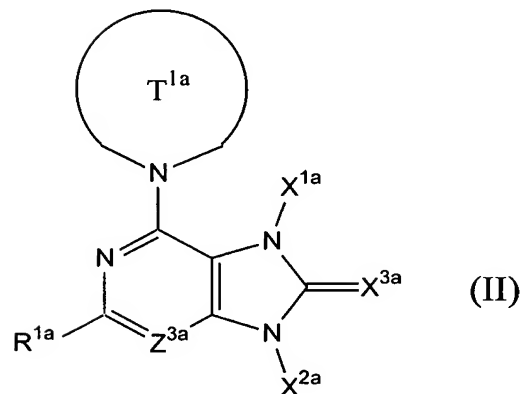
- 20 however,  $A^2$  and  $R^A$  each independently may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group A described below:

<Substituent group A>

- 25 substituent group A refers to a group consisting of: a hydroxyl group, a mercapto group, a cyano group, a halogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{1-6}$  alkylthio group, a group of the formula  $-NR^{B4}-R^{B5}$  (where  $R^{B4}$  and  $R^{B5}$  denote hydrogen atoms or  $C_{1-6}$  alkyl groups), a group of the formula  $-CO-R^{B6}$  (where  $R^{B6}$  denotes a 1-pyrrolidinyl group, a 1-morpholinyl group, a 1-piperazinyl group, or a 1-piperidyl group), and a group of the formula  $-CO-R^B-R^{B2}$  (where  $R^B$  denotes a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $-NR^{B3}-$ ;  $R^{B2}$  and  $R^{B3}$  each independently denote a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl
- 30

group, or a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group)];

(2) a compound represented by the general formula (II), or a salt or a hydrate thereof,



5 [wherein,

Z<sup>3a</sup> denotes a nitrogen atom or a group of the formula -CR<sup>2a</sup>=;

X<sup>3a</sup> denotes an oxygen atom or a sulfur atom;

10 T<sup>1a</sup> stands for a monocyclic 4 to 8-membered heterocycle containing 1 or 2 nitrogen atoms in the ring, which may have an amino group or a C<sub>1-6</sub> alkylamino group;

X<sup>1a</sup> denotes a hydrogen atom, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, or a benzyl group;

15 R<sup>1a</sup> and R<sup>2a</sup> each independently denote a hydrogen atom, a halogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a cyano group, or a group represented by the formula -A<sup>0a</sup>-A<sup>1a</sup>;

A<sup>0a</sup> denotes an oxygen atom, a sulfur atom, or a group represented by the formula -NA<sup>2a</sup>-;

A<sup>1a</sup> denotes a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a phenyl group, a cyanophenyl group, a carbamoylphenyl group, a benzyl group, a pyridylmethyl group, or a pyridyl group;

20 A<sup>2a</sup> denotes a hydrogen atom, or a C<sub>1-6</sub> alkyl group;

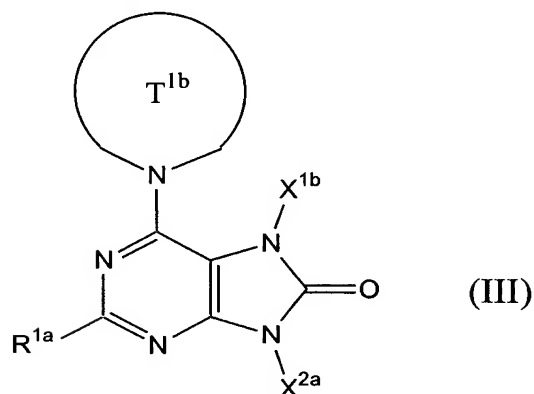
X<sup>2a</sup> denotes a hydrogen atom, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a cyclohexenyl group, a 1H-pyridin-2-on-yl group, a 1-methyl-1H-pyridin-2-on-yl group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group that may have a group selected from substituent group B described below, a phenyl group that may have a group selected from substituent group B described below, a 5 or 6-membered heteroaryl group that may have a group selected from substituent group B described below, a phenyl C<sub>1-6</sub> alkyl group that may have a group selected from substituent group B described below, or a pyridyl C<sub>1-6</sub>

alkyl group that may have a group selected from substituent group B described below:

<Substituent group B>

- substituent group B refers to a group consisting of a chlorine atom, a bromine atom, a cyano group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group, a carbamoyl group, a carboxyl group, and a C<sub>1-6</sub> alkoxycarbonyl group];

(3) a compound represented by the general formula (III), or a salt or a hydrate thereof,



- [wherein,  
 T<sup>1b</sup> stands for a piperazin-1-yl group, a 3-amino-piperizin-1-yl group, or a 3-methylamino-piperizin-1-yl group;  
 X<sup>1b</sup> denotes a 2-pentynyl group, a 2-butylnyl group, a 3-methyl-2-butenyl group, a 2-butenyl group, or a benzyl group; and  
 R<sup>1a</sup> and X<sup>2a</sup> have the same meaning as X<sup>1a</sup> and X<sup>2a</sup> of (2) defined above];

(4) the compound of (2) or (3), or a salt or a hydrate thereof, wherein R<sup>1a</sup> is a hydrogen atom, a chlorine atom, a cyano group, a methoxy group, an ethoxy group, an i-propyloxy group, a methylthio group, an allyloxy group, a 2-butyloxy group, a phenyloxy group, a cyanophenyloxy group, a carbamoylphenyloxy group, a phenylmethyloxy group, a (phenylmethyl)amino group, a pyridylmethyloxy group, a pyridyloxy group, an amino group, a methylamino group, a dimethylamino group, or a diethylamino group;

(5) the compound of (2) or (3), or a salt or a hydrate thereof, wherein R<sup>1a</sup> is a hydrogen atom, a methoxy group, an ethoxy group, an i-propyloxy group, a 2-cyanophenyloxy group, or a 2-carbamoylphenyloxy group;

(6) the compound of any one of (2) to (5), or a salt or a hydrate thereof, wherein X<sup>2a</sup> is

a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group, an n-propyl group, a 2-methylpropyl group, a group represented by the formula  $-\text{CH}_2-\text{R}^{10}$  (where  $\text{R}^{10}$  denotes a carbamoyl group, a carboxyl group, a methoxycarbonyl group, a cyano group, a cyclopropyl group, or a methoxy group), a 3-cyanopropyl group, an allyl group, a 2-propionyl group, a 2-butynyl group, a

5 2-methyl-2-propenyl group, a 2-cyclohexynyl group, a chloropyridyl group, a methoxypyridyl group, a methoxypyrimidyl group, a pyridyl group, a furyl group, a thienyl group, a pyridylmethyl group, a 1H-pyridin-2-on-5-yl group, a 1-methyl-1H-pyridin-2-on-5-yl group, a phenyl group that may have a group selected from substituent group Y described below, a benzyl group that may have a group selected from substituent group Y described below, or a phenethyl group that may have a group selected from substituent group Y described below:

10 substituent group Y is a group consisting of: a chlorine atom, a bromine atom, a methoxy group, a cyano group, a vinyl group, and a methyl group;

(7) the compound of any one of (2) to (5), a salt thereof, or a hydrate thereof, wherein  
15  $\text{X}^{2a}$  is a methyl group, n-propyl group, allyl group, 2-propynyl group, 2-butynyl group, cyclopropylmethyl group, phenyl group, 3-pyridyl group, 3-furyl group, 3-thienyl group, 2-methoxy-5-pyrimidinyl group, 2-methoxy-5-pyridyl group, 2-chloro-4-pyridyl group, or 1H-pyridin-2-on-5-yl group;

20 (8) a pharmaceutical comprising the compound of (1), a salt thereof, or a hydrate thereof;

(9) a dipeptidyl peptidase IV inhibitor comprising the compound of (1), a salt thereof, or a hydrate thereof;

25 (10) a pharmaceutical composition comprising the compound of (1), a salt thereof, or a hydrate thereof, and an adjuvant for formulation;

(11) a preventive or therapeutic agent for diabetes, obesity, hyperlipidemia, AIDS,  
30 osteoporosis, gastrointestinal disorder, angiogenesis, infertility, inflammatory disease, multiple sclerosis, allergic disease, or cancer, or an immunoregulatory agent, hormone regulatory agent, or antirheumatic agent, which comprises the compound of (1), a salt thereof, or a hydrate thereof;

35 (12) a preventive or therapeutic agent for diabetes, comprising the compound of (1), a salt thereof, or a hydrate thereof;

(13) a method for treatment or prevention of a disease for which dipeptidyl peptidase IV inhibition is effective, wherein the method comprises the step of administering a patient with a pharmaceutically effective dose of the compound of (1), a salt thereof, or a hydrate thereof;

(14) the method of treatment or prevention of (13), wherein the disease for which dipeptidyl peptidase IV inhibition is effective is diabetes;

(15) the use of the compound of (1), a salt thereof, or a hydrate thereof for producing a pharmaceutical;

(16) the use of (15), wherein the pharmaceutical is a therapeutic agent or a preventive agent for a disease for which dipeptidyl peptidase IV inhibition is effective;

(17) the use of (15), wherein the pharmaceutical is a therapeutic agent or a preventive agent for diabetes.

Hereinafter, the present invention is described specifically by describing the meaning of terms, symbols, and such used in this description.

In this description, the structural formula of the compounds represents a certain isomer for convenience, however, the present invention includes all isomers, such as geometric isomers, optical isomers based on asymmetric carbon, stereoisomers, and tautomers that structurally arise from compounds, as well as mixtures of isomers, and is not to be limited to the formula represented for convenience, and may be any one or a mixture of isomers. Therefore, optically active substances and racemic substances with asymmetric carbon atoms in the molecule may exist, but the present invention has no particular limitations, and any of them are included. Furthermore, crystal polymorphism may exist, but similarly, there are no limitations, and the crystal form may be any one form or may be a mixture, and may be an anhydride or a hydrate. The compounds of this invention may also be solvates that have absorbed some other type of solvent.

Furthermore, the compounds of the present invention include compounds exhibiting a desired activity even after being metabolized, such as after being oxidized, reduced, hydrolyzed, or conjugated *in vivo*. The present invention also includes compounds that produce the compounds of this invention after being metabolized, such as after being oxidized, reduced, and hydrolyzed *in vivo*.

The phrase "C<sub>1-6</sub> alkyl group" means a linear or branched alkyl group containing 1 to 6

carbon atoms, which is a monovalent group derived by removal of any one of the hydrogen atoms from an aliphatic hydrocarbon containing 1 to 6 carbons, and specific examples include a methyl group, an ethyl group, a 1-propyl group, a 2-propyl group, a 2-methyl-1-propyl group, a 2-methyl-2-propyl group, a 1-butyl group, a 2-butyl group, a 1-pentyl group, a 2-pentyl group, a 3-pentyl group, a 2-methyl-1-butyl group, a 3-methyl-1-butyl group, a 2-methyl-2-butyl group, a 3-methyl-2-butyl group, a 2,2-dimethyl-1-propyl group, a 1-hexyl group, a 2-hexyl group, a 3-hexyl group, a 2-methyl-1-pentyl group, a 3-methyl-1-pentyl group, a 4-methyl-1-pentyl group, a 2-methyl-2-pentyl group, a 3-methyl-2-pentyl group, a 4-methyl-2-pentyl group, a 2-methyl-3-pentyl group, a 3-methyl-3-pentyl group, a 2,3-dimethyl-1-butyl group, a 3,3-dimethyl-1-butyl group, a 2,2-dimethyl-1-butyl group, a 2-ethyl-1-butyl group, a 3,3-dimethyl-2-butyl group, and a 2,3-dimethyl-2-butyl group.

The phrase “C<sub>2-6</sub> alkenyl group” means a linear or branched alkenyl group containing 2 to 6 carbons, and specific examples include a vinyl group, an allyl group, a 1-propenyl group, a 1-methylvinyl group, a 1-butenyl group, a 2-butenyl group, a 3-butenyl group, a pentenyl group, and a hexenyl group.

The phrase “C<sub>2-6</sub> alkynyl group” means a linear or branched alkynyl group containing 2 to 6 carbons, and specific examples include an ethynyl group, a 1-propynyl group, a 2-propynyl group, a butynyl group, a pentynyl group, and a hexynyl group.

The phrase “C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group” means a cyclic aliphatic hydrocarbon group containing 3 to 8 carbon atoms, and specific examples include a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a cycloheptyl group, and a cyclooctynyl group.

The phrase “C<sub>1-6</sub> alkylene group” means a divalent group derived by removal of another arbitrary hydrogen atom from an above-defined “C<sub>1-6</sub> alkyl group”, and specific examples include a methylene group, a 1,2-ethylene group, a 1,1-ethylene group, a 1,3-propylene group, a tetramethylene group, a pentamethylene group, and a hexamethylene group.

The phrase “C<sub>1-6</sub> alkoxy group” means an oxygen atom to which an above-defined “C<sub>1-6</sub> alkyl group” is bound, and specific examples include a methoxy group, an ethoxy group, a 1-propyloxy group, a 2-propyloxy group, a 2-methyl-1-propyloxy group, a 2-methyl-2-propyloxy group, a 1-butyloxy group, a 2-butyloxy group, a 1-pentyloxy group, a 2-pentyloxy group, a 3-pentyloxy group, a 2-methyl-1-butyloxy group, a 3-methyl-1-butyloxy group, a 2-methyl-2-butyloxy group, a 3-methyl-2-butyloxy group, a 2,2-dimethyl-1-propyloxy group, a 1-hexyloxy group, a 2-hexyloxy group, a 3-hexyloxy group, a 2-methyl-1-pentyloxy group, a 3-methyl-1-pentyloxy group, a 4-methyl-1-pentyloxy group, a 2-methyl-2-pentyloxy group, a 3-methyl-2-pentyloxy group, a 4-methyl-2-pentyloxy group, a 2-methyl-3-pentyloxy group, a 3-methyl-3-pentyloxy group, a 2,3-dimethyl-1-butyloxy group, a 3,3-dimethyl-1-butyloxy group, a 2,2-dimethyl-1-butyloxy group, a 2-ethyl-1-butyloxy group, a

3,3-dimethyl-2-butyloxy group, and a 2,3-dimethyl-2-butyloxy group.

The phrase “C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonyl group” means a carbonyl group to which an above-defined “C<sub>1-6</sub> alkoxy group” is bound, and specific examples include a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, a 1-propyloxycarbonyl group, a 2-propyloxycarbonyl group, a 2-methyl-1-propyloxycarbonyl group, and a 2-methyl-2-propyloxycarbonyl group.

The phrase “C<sub>1-6</sub> alkylthio group” means a sulfur atom to which an above-defined “C<sub>1-6</sub> alkyl group” is bound, and specific examples include a methylthio group, an ethylthio group, a 1-propylthio group, a 2-propylthio group, a 2-methyl-1-propylthio group, a 2-methyl-2-propylthio group, a 1-butylthio group, a 2-butylthio group, a 1-pentylthio group, a 2-pentylthio group, a 3-pentylthio group, a 2-methyl-1-butylthio group, a 3-methyl-1-butylthio group, a 2-methyl-2-butylthio group, a 3-methyl-2-butylthio group, a 2,2-dimethyl-1-propylthio group, a 1-hexylthio group, a 2-hexylthio group, a 3-hexylthio group, a 2-methyl-1-pentylthio group, a 3-methyl-1-pentylthio group, a 4-methyl-1-pentylthio group, a 2-methyl-2-pentylthio group, a 3-methyl-2-pentylthio group, a 4-methyl-2-pentylthio group, a 2-methyl-3-pentylthio group, a 3-methyl-3-pentylthio group, a 2,3-dimethyl-1-butylthio group, a 3,3-dimethyl-1-butylthio group, a 2,2-dimethyl-1-butylthio group, a 2-ethyl-1-butylthio group, a 3,3-dimethyl-2-butylthio group, and a 2,3-dimethyl-2-butylthio group.

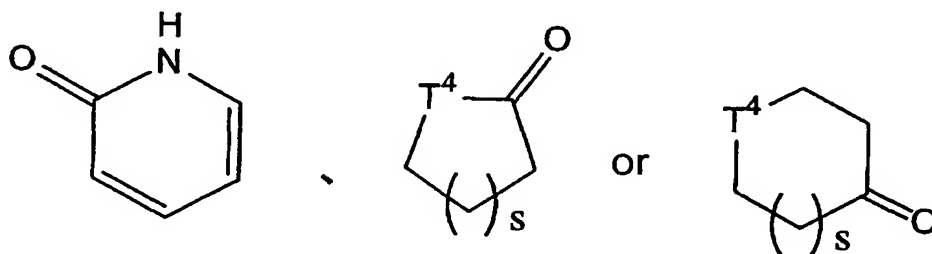
The phrase “halogen atom” means a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, or an iodine atom.

The phrase “heteroatom” means a sulfur atom, an oxygen atom, or a nitrogen atom.

The phrase “4 to 8-membered heterocycle” means a non-aromatic ring, wherein

- 1) the number of atoms constituting the ring of the cyclic group ranges from 4 to 8;
- 2) 1 to 2 heteroatoms exist among the atoms constituting the ring of the cyclic group;
- 3) the number of double bonds in the ring is in the range of 0 to 2;
- 4) the number of carbonyl groups in the ring is in the range of 0 to 3; and
- 5) the ring is monocyclic.

Specific examples of the “4 to 8-membered heterocycle” include a pyrrolidine ring, a piperidine ring, an azepane ring, a tetrahydrofuran ring, a tetrahydropyran ring, a morpholine ring, a thiomorpholine ring, a piperazine ring, a thiazolidine ring, a dioxane ring, an imidazoline ring, a thiazoline ring, an azetidine ring, and a ring represented by one of the formulae:



(where  $s$  stands for an integer of 1 to 3; and  $T^4$  denotes a methylene group, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $-NT^5$ - (where  $T^5$  denotes a hydrogen atom, or a  $C_{1-6}$  alkyl group)).

5 The phrase “4 to 8-membered heterocyclic group” means a monovalent group derived by removal of one hydrogen atom at a random position from an above-described “4 to 8-membered heterocycle”.

The phrase “ $C_{6-10}$  aryl group” means an aromatic hydrocarbon ring group containing 6 to 10 carbon atoms, and specific examples include a phenyl group, a 1-naphthyl group, and a 2-naphthyl group.

10 The phrase “5 to 10-membered heteroaryl ring” means an aromatic ring group containing 5 to 10 atoms which constitute the ring of a cyclic group among which heteroatoms are included, and specific examples include a pyridine ring, a thiophene ring, a furan ring, a pyrrole ring, an oxazole ring, an isoxazole ring, a thiazole ring, an isothiazole ring, an imidazole ring, a triazole ring, a pyrazole ring, a furazan ring, a thiadiazole ring, an oxadiazole ring, a  
15 pyridazine ring, a pyrimidine ring, a pyrazine ring, an indole ring, an isoindole ring, an indazole ring, a chromene ring, a quinoline ring, an isoquinoline ring, a cinnoline ring, a quinazoline ring, a quinoxaline ring, a naphthyridine ring, a phthalazine ring, a purine ring, a pteridine ring, a thienofuran ring, an imidazothiazole ring, a benzofuran ring, a benzothiophene ring, a benzoxazole ring, a benzothiazole ring, a benzothiadiazole ring, a benzimidazole ring,  
20 imidazopyridine ring, a pyrrolopyridine ring, a pyrrolopyrimidine ring, and a pyridopyrimidine ring.

The phrase “5 to 10-membered heteroaryl group” means a monovalent group derived by removal of one hydrogen atom at a random position from an above-described “5 to 10-membered heteroaryl ring”.

25 The phrase “ $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group” means a group in which a random hydrogen atom in an above-described “ $C_{1-6}$  alkyl group” is substituted with an above-described “ $C_{6-10}$  aryl group”, and specific examples include a benzyl group, a phenethyl group, and a 3-phenyl-1-propyl group.

30 The phrase “5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group” means a group in which a random hydrogen atom in an above-described “ $C_{1-6}$  alkyl group” is substituted with an above-described “5 to 10-membered heteroaryl group”, and specific examples include a 2-pyridylmethyl group, and a 2-thienylmethyl group.

35 The phrase “5 or 6-membered heteroaryl ring” means an aromatic ring group containing 5 to 6 atoms which constitute the ring of a cyclic group among which one or more heteroatoms are included, and specific examples include a pyridine ring, a thiophene ring, a furan ring, a pyrrole ring, an oxazole ring, an isoxazole ring, a thiazole ring, an isothiazole ring, an imidazole



ring, a triazole ring, a pyrazole ring, a thiadiazole ring, an oxadiazole ring, a pyridazine ring, a pyrimidine ring, and a pyrazine ring.

The phrase “5 or 6-membered heteroaryl group” means a monovalent group derived by removal of one hydrogen atom at a random position from this “5 or 6-membered aromatic heteroaryl ring”.

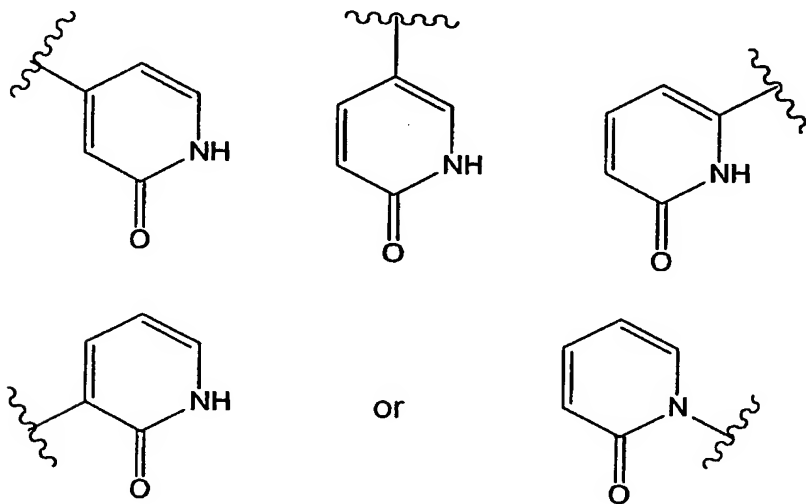
The phrase “pyridyl group” means a 2-pyridyl group, a 3-pyridyl group, or a 4-pyridyl group.

The phrase “furyl group” means a 2-furyl group, or a 3-furyl group.

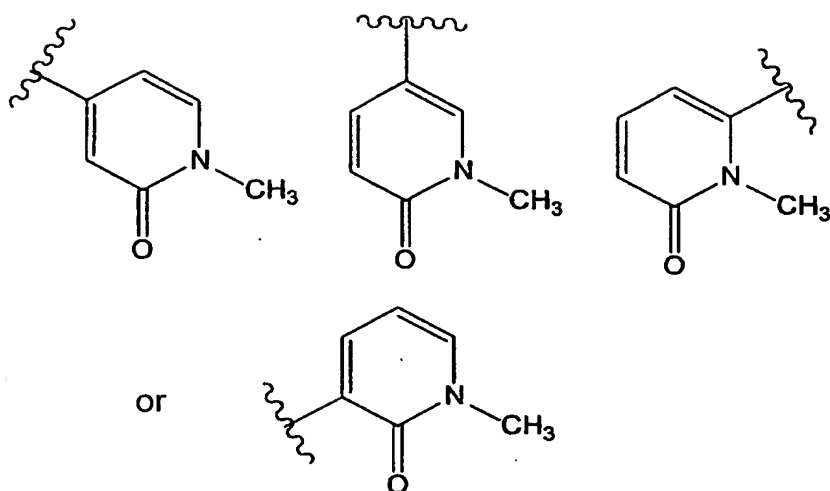
The phrase “thienyl group” means a 2-thienyl group or a 3-thienyl group.

The phrase “cyclohexenyl group” means a 1-cyclohexenyl group, a 2-cyclohexenyl group, or a 3-cyclohexenyl group.

The phrase “1H-pyridin-2-on-yl group” means a monovalent group derived by removal of one random hydrogen atom from a “1H-pyridin-2-one”, and specific examples include groups represented by the formulae:



The phrase “1-methyl-1H-pyridin-2-on-yl group” means a monovalent group derived by removal of one random hydrogen atom from a “1-methyl-1H-pyridin-2-one”, and specific examples include groups represented by the formulae:



The phrase “phenyl C<sub>1-6</sub> alkyl group” means a group wherein a random hydrogen atom of an above-described “C<sub>1-6</sub> alkyl group” is substituted with a phenyl group, and specific examples include a benzyl group, a phenethyl group, and a 3-phenyl-1-propyl group.

5 The phrase “pyridyl C<sub>1-6</sub> alkyl group” means a group wherein a random hydrogen atom of an above-described “C<sub>1-6</sub> alkyl group” is substituted with an above-described “pyridyl group”, and specific examples include a 2-pyridylmethyl group, a 3-pyridylmethyl group, and a 4-pyridylmethyl group.

10 The phrase “pyridylmethyl group” means a 2-pyridylmethyl group, a 3-pyridylmethyl group, or a 4-pyridylmethyl group.

The phrase “pyridyloxy group” means a 2-pyridyloxy group, a 3-pyridyloxy group, or a 4-pyridyloxy group.

The phrase “pyridylmethyloxy group” means a 2-pyridylmethyloxy group, a 3-pyridylmethyloxy group, or a 4-pyridylmethyloxy group.

15 The phrase “cyanophenyl group” means a 2-cyanophenyl group, a 3-cyanophenyl group, or a 4-cyanophenyl group.

The phrase “carbamoylphenyl group” means a 2-carbamoylphenyl group, a 3-carbamoylphenyl group, or a 4-carbamoylphenyl group.

20 The phrase “cyanophenyloxy group” means a 2-cyanophenyloxy group, a 3-cyanophenyloxy group, or a 4-cyanophenyloxy group.

The phrase “carbamoylphenyloxy group” means a 2-carbamoylphenyloxy group, a 3-carbamoylphenyloxy group, or a 4-carbamoylphenyloxy group.

25 The phrase “chloropyridyl group” means a group wherein a random hydrogen atom in an above-described “pyridyl group” is substituted with a chlorine atom, and specific examples include a 2-chloropyridine-3-yl group, a 2-chloropyridin-4-yl group, and a 6-chloropyridin-3-yl

group.

The phrase “methoxypyridyl group” means a group wherein a random hydrogen atom in an above-described “pyridyl group” is substituted with a methoxy group, and specific examples include a 2-methoxypyridine-3-yl group, a 2-methoxypyridine-4-yl group, and a

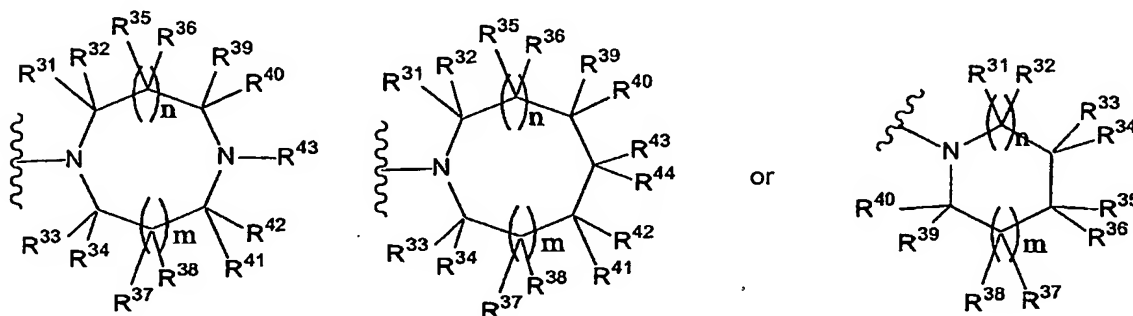
5 6-methoxypyridin-3-yl group.

The phrase “methoxypyrimidyl group” means a group wherein a random hydrogen atom in an above-described “pyrimidyl group” is substituted with a methoxy group, and specific examples include a 2-methoxypyrimidin-5-yl group, and a 2-methoxypyrimidin-4-yl group.

10 The phrase “monocyclic or bicyclic 4 to 12-membered heterocycle containing 1 or 2 nitrogen atoms in the ring, which may have substituents” means a non-aromatic ring, wherein

- 1) the number of atoms constituting the ring of the cyclic group ranges from 4 to 12;
- 2) 1 or 2 nitrogen atoms are included among the atoms constituting the ring of the cyclic group;
- 3) the ring may have substituents; and
- 4) the ring is monocyclic or bicyclic.

15 More specifically, it refers to a group represented by one of the formulae:



(where m and n each independently denote 0 or 1; any two from among  $R^{31}$  to  $R^{44}$  may together form a  $C_{1-6}$  alkylene group.)

20 [Definition of  $T^{1a}$ ]

$T^{1a}$  denotes a “monocyclic 4 to 8-membered heterocyclic group containing 1 or 2 nitrogen atoms in the ring, that may have an amino group or a  $C_{1-6}$  alkylamino group”, wherein

1) the number of atoms constituting the ring of the cyclic group ranges from 4 to 8;

2) 1 or 2 nitrogen atoms are included among the atoms constituting the ring of the cyclic group;

25 3) the ring may have an amino group or a  $C_{1-6}$  alkylamino group as a substituent; and

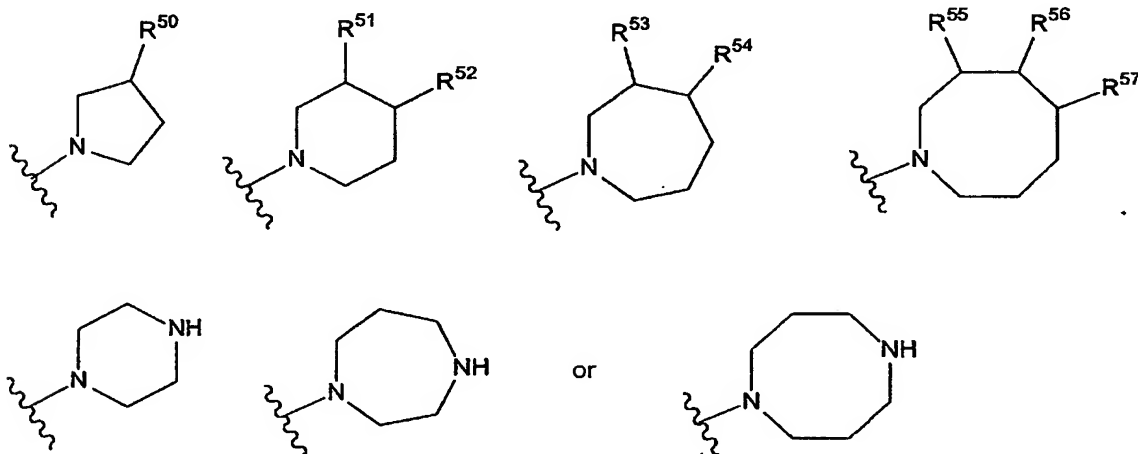
4) the ring is a monocyclic non-aromatic ring group.

The phrase “ $C_{1-6}$  alkylamino group” means a nitrogen atom to which 1 or 2 of an above-described “ $C_{1-6}$  alkyl groups” are bound, and specific examples include a methylamino group, an ethylamino group, a propylamino group, a dimethylamino group, a diethylamino group,

and a dipropylamino group.  $T^{1a}$  is

(1) preferably a piperazin-1-yl group, a [1.4]diazepan-1-yl group, a [1.5]diazocan-1-yl group, an azetidin-1-yl group that may have an amino group or a  $C_{1-6}$  alkylamino group, a pyrrolidin-1-yl group that may have an amino group or a  $C_{1-6}$  alkylamino group, a piperidin-1-yl group that may have an amino group or a  $C_{1-6}$  alkylamino group, an azepan-yl group that may have an amino group or a  $C_{1-6}$  alkylamino group, or an azocan-yl group that may have an amino group or a  $C_{1-6}$  alkylamino group;

(2) more preferably a group represented by one of the formulae:



(where  $R^{50}$  denotes an amino group or a methylamino group;  $R^{51}$  or  $R^{52}$  denote either an amino group or a methylamino group, and the other denotes a hydrogen atom;  $R^{53}$  or  $R^{54}$  denotes either an amino group or a methylamino group, and the other denotes a hydrogen atom; and any one of  $R^{55}$  to  $R^{57}$  denotes an amino group or a methylamino group, and the remaining two denote hydrogen atoms.);

(3) even more preferably a piperazin-1-yl group, a 3-amino-piperidin-1-yl group, or a 3-methylamino-piperidin-1-yl group; and

(4) most preferably a piperazin-1-yl group.

[Definition of  $T^{1b}$ ]

$T^{1b}$  denotes a piperazin-1-yl group, a 3-amino-piperidin-1-yl group, or a 3-methylamino-piperidin-1-yl group, and especially preferably a piperazin-1-yl group.

[Definition of  $X^{3a}$ ]

$X^{3a}$  denotes an oxygen atom or a sulfur atom, and especially preferably an oxygen atom.

[Definition of  $X^{1a}$ ]

$X^{1a}$  denotes a hydrogen atom, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, or a benzyl group, especially

(1) preferably a hydrogen atom, a 2-pentynyl group, a 2-butylnyl group, a 3-methyl-2-butenyl group, a benzyl group, or a 2-butenyl group;

5 (2) more preferably a 2-butylnyl group, or a 2-butenyl group; and

(3) even more preferably a 2-butylnyl group.

[Definition of  $X^{1b}$ ]

$X^{1b}$  denotes a hydrogen atom, a 2-pentynyl group, a 2-butylnyl group, a  
10 3-methyl-2-butenyl group, a benzyl group, or a 2-butenyl group, especially

(1) preferably a 2-butylnyl group, or a 2-butenyl group; and

(2) more preferably a 2-butylnyl group.

[Definition of  $R^{1a}$ ]

15  $R^{1a}$  denotes “a hydrogen atom, a halogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a cyano group, or a group represented by the formula  $A^{0a}-A^{1a}$  (where  $A^{0a}$  denotes an oxygen atom, a sulfur atom, or a group represented by  $-NA^{2a}-$ ;  $A^{1a}$  denotes a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a phenyl group, a cyanophenyl group, a carbamoylphenyl group, a benzyl group, a pyridylmethyl group, or a pyridyl group; and  $A^{2a}$  denotes a hydrogen atom, or a  
20  $C_{1-6}$  alkyl group)”, especially

(1) preferably a hydrogen atom, a chlorine atom, a cyano group, a methoxy group, an ethoxy group, an i-propyloxy group, a methylthio group, an allyloxy group, a 2-butyloxy group, a phenyloxy group, a cyanophenyloxy group, a carbamoylphenyloxy group, a phenylmethyloxy group, a (phenylmethyl)amino group, a pyridylmethyloxy group, a pyridyloxy group, an amino  
25 group, a methylamino group, a dimethylamino group, or a diethylamino group;

(2) more preferably a hydrogen atom, a methoxy group, an ethoxy group, an i-propyloxy group, a 2-cyanophenyloxy group, or a 2-carbamoylphenyloxy group; and

(3) even more preferably a hydrogen atom, a methoxy group, an ethoxy group, or an i-propyloxy group.

30 [Definition of  $X^{2a}$ ]

$X^{2a}$  denotes a hydrogen atom, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{1-6}$  alkynyl group, a cyclohexenyl group, a 1H-pyridin-2-on-yl group, a 1-methyl-1H-pyridin-2-on-yl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group that may have groups selected from substituent group B mentioned below, a phenyl group that may  
35 have groups selected from substituent group B mentioned below, a 5 or 6-membered heteroaryl group that may have groups selected from substituent group B mentioned below, a phenyl  $C_{1-6}$

alkyl group that may have groups selected from substituent group B mentioned below, or a pyridyl C<sub>1-6</sub> alkyl group that may have groups selected from substituent group B mentioned below:

(substituent group B refers to a group consisting of: a chlorine atom, a bromine atom, a cyano group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group, a carbamoyl group, carboxyl group, and a C<sub>1-6</sub> alkoxycarbonyl group), especially

(1) preferably a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group, an n-propyl group, a 2-methylpropyl group, a group represented by the formula -CH<sub>2</sub>-R<sup>10</sup> (where R<sup>10</sup> denotes a carbamoyl group, a carboxyl group, a methoxycarbonyl group, a cyano group, a cyclopropyl group, or a methoxy group), a 3-cyanopropyl group, an aryl group, a 2-propynyl group, a 2-butynyl group, a 2-methyl-2-propenyl group, a 2-cyclohexynyl group, a chloropyridyl group, methoxypyridyl group, a methoxypyrimidyl group, a pyridyl group, a furyl group, an thienyl group, a pyridylmethyl group, a 1H-pyridin-2-on-5-yl group, a 1-methyl-1H-pyridin-2-on-5-yl group, a phenyl group that may have groups selected from substituent group Y mentioned below, a benzyl group that may have groups selected from substituent group Y mentioned below, or a phenethyl group that may have groups selected from substituent group Y mentioned below (substituent group Y is a group consisting of a chlorine atom, a bromine atom, a methoxy group, a cyano group, a vinyl group, and a methyl group);

(2) more preferably a methyl group, an n-propyl group, an aryl group, a 2-propynyl group, a 2-butynyl group, a cyclopropylmethyl group, a phenyl group, a 3-pyridyl group, a 3-furyl group, a 3-thienyl group, a 2-methoxy-5-pyrimidinyl group, a 2-methoxy-5-pyridyl group, a 2-chloro-4-pyridyl group, or a 1H-pyridin-2-on-5-yl group; and

(3) even more preferably a methyl group, an allyl group, a cyclopropylmethyl group, a 3-pyridyl group, a 3-furyl group, a 2-methoxy-5-pyrimidinyl group, a 2-methoxy-5-pyridyl group, a 2-chloro-4-pyridyl group, or a 1H-pyridin-2-on-5-yl group.

Preferred groups were indicated in the definitions of T<sup>1a</sup> or T<sup>1b</sup>, X<sup>3a</sup>, X<sup>1a</sup> or X<sup>1b</sup>, R<sup>1a</sup>, and X<sup>2a</sup>, and specific examples of compounds include compounds in which the preferred groups are selected from a group consisting of T<sup>1a</sup> or T<sup>1b</sup>, X<sup>3a</sup>, X<sup>1a</sup> or X<sup>1b</sup>, R<sup>1a</sup>, and X<sup>2a</sup>, and the selected groups are combined randomly.

The phrase “may have substituents” has the same meaning as “in the substitutable sites, may have a random combination of 1 or 3 substituents”. Specific examples of the substituents include:

(1) a halogen atom;

(2) a nitro group;

(3) a cyano group;

(4) a trifluoromethyl group;

(5) a group represented by the formula  $-T^2-T^3$  (where  $T^2$  denotes a single bond, a  $C_{1-6}$  alkylene group, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a groups represented by the formula  $-O-CO-$ , a groups represented by the formula  $-CO-O-$ , a groups represented by the formula  $-NR^T-$ , a groups represented by the formula  $-CO-NR^T-$ , a groups represented by the formula  $-NR^T-CO-$ , a groups represented by the formula  $-SO_2-NR^T-$ , or a groups represented by the formula  $-NR^T-SO_2-$ ;  $T^3$  and  $R^T$  each independently denote a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, or a 4 to 8-membered heterocyclic group; however,  $T^3$  and  $R^T$  each independently may have 1 to 3 substituents selected from substituent group T described below; however, cases in which  $T^2$  is a single bond and  $T^3$  is a hydrogen atom are excluded:

< Substituent group T >

substituent group T is a group consisting of a hydroxyl group, a cyano group, a halogen atom, and groups represented by a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, and a  $C_{1-6}$  alkylthio group).

Examples of the “salts” of this invention include salts with inorganic acids, salts with organic acids, salts with inorganic salts, salts with organic salts, and salts with acidic or basic amino acids, and pharmaceutically acceptable salts are particularly favorable.

Favorable examples of salts with inorganic acids include salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, and phosphoric acid. Favorable examples of salts with organic acids include salts with acetic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, lactic acid, stearic acid, benzoic acid, methanesulfonic acid, and p-toluenesulfonic acid.

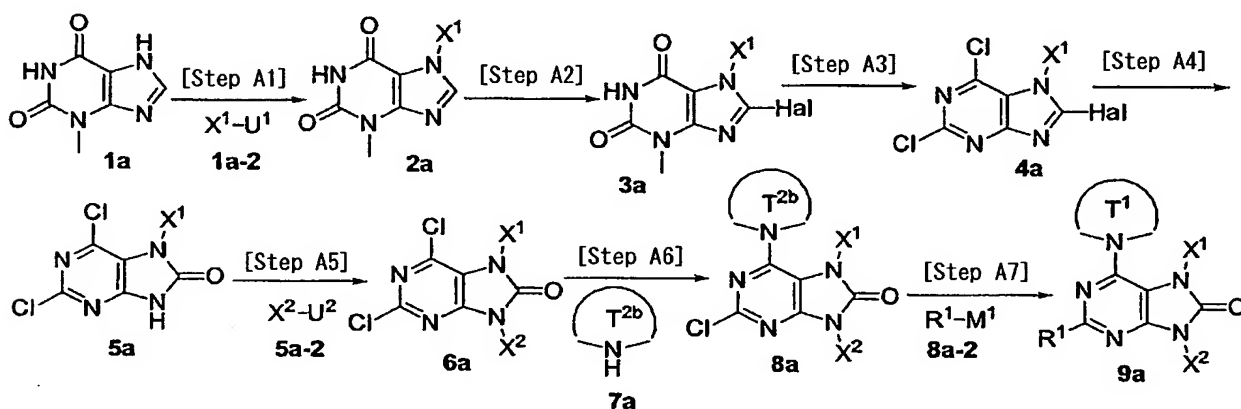
Favorable examples of salts with inorganic bases include alkali metal salts such as sodium salts, and potassium salts; alkaline earth metal salts such as calcium salts, and magnesium salts; aluminum salts; and ammonium salts. Favorable examples of salts with organic bases include salts with diethylamine, diethanolamine, meglumine, and N,N'-dibenzylethylenediamine.

Favorable examples of salts with an acidic amino acid include salts with aspartic acid and glutamic acid, and favorable examples of salts with a basic amino acid include salts with arginine, lysine, and ornithine.

Hereinafter, the meaning of each symbol in the production methods will be described.

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^{3a}$ , and  $T^1$  have the same meaning as defined above.  $U^1$  and  $U^2$  denote leaving groups (for example, chlorine atoms, bromine atoms, iodine atoms, methanesulfonyloxy groups, p-toluenesulfonyloxy groups,  $-B(OH)_2$ , 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborane-2-yl groups, or groups represented by the formula  $-Sn(R^Z)_3$  (where  $R^Z$  denotes a  $C_{1-6}$  alkyl group)). Hal denotes a halogen atom, such as a chlorine atom, a bromine atom, or an iodine atom.  $M^1$  denotes a hydrogen atom, a sodium atom, a potassium atom, a lithium atom,  $-MgCl$ ,  $-MgBr$ ,  $-Sn(R^Z)_3$  (where  $R^Z$  has the same meaning as defined above), and so on.  $Y$  denotes a halogen atom such as a chlorine atom, a bromine atom, or an iodine atom, or a hydrogen atom.  $P^1$  and  $P^2$  each independently denote an amino protecting group, such as a benzyl group, a pivalyloxymethyl group, a t-butoxycarbonyl group, or a cyanoethyl group.  $T^{2b}$  has the same meaning as  $T^1$ , or denotes  $T^1$  that has a protecting group (t-butoxycarbonyl group and such)-bound amino group.

#### Production method A



#### 15 [Step A1]

This is a step for obtaining compound (2a) by performing a substitution reaction between compound (1a) [CAS No. 1076-22-8] and compound (1a-2) to introduce a substituent to the amino group at position 7 of compound (1a).

When compound (1a-2) is an electrophilic reagent represented by the formula  $X^1-U^1$  (where  $X^1$  and  $U^1$  have the same meaning as defined above), or more specifically an alkyl halide such as iodomethane, iodoethane, iodopropane, or benzyl bromide; alkenyl halide such as allyl bromide, or 1-bromo-3-methyl-2-butene; alkynyl halide such as propargyl bromide, or 1-bromo-2-butyne, or such, the reaction can be performed under the conditions below. In such cases, the use of 1 to 2 times the amount of compound (1a-2) relative to compound (1a) is preferred.

Reaction conditions for the substitution reaction are not particularly limited, and for example, the reaction can be performed in a solvent such as dimethylsulfoxide,



N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, or toluene, in the presence of a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, butyllithium, methyllithium, lithium bistrimethylsilylamide, sodium bistrimethylsilylamide, or potassium bistrimethylsilylamide, at a temperature in the range of 0°C to 150°C. In this case, the use of 1 to 2 times the amount of base relative to compound (1a) is preferred.

Specifically, when the X<sup>1</sup> that is introduced is a C<sub>6-10</sub> aryl group which may have substituents, or a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have substituents, the reaction can be performed using aryl boronic acid, heteroaryl boronic acid, or such for compound (1a-2). In such a case, the use of 1 to 10 times the amount of compound (1a-2) relative to compound (1a) is preferred.

In this case, the reaction can be carried out in solvents such as dichloromethane, chloroform, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, toluene, pyridine, N,N-dimethylformamide, or N-methylpyrrolidone, in the presence of a base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, N,N-dimethylamino pyridine, and a copper catalyst such as copper (II) acetate, copper (II) trifluoroacetate, copper (II) chloride, or copper (II) iodide, at a temperature in the range of 0°C to 150°C. In this case, the use of 0.1 to 2 times the amount of copper catalyst relative to compound (1a) is preferred.

#### [Step A2]

This is a step for obtaining compound (3a) by reacting a halogenation reagent with compound (2a).

Specific examples of the halogenation reagent include N-chlorosuccinimide, N-bromosuccinimide, and N-iodosuccinimide. The use of 1 to 4 times the amount of such halogenation reagent relative to compound (2a) is preferred.

Reaction conditions for the halogenation are not particularly limited, and the reaction may be performed in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane, at a temperature in the range of 0°C to 150°C.

#### [Step A3]

This is a step for obtaining compound (4a) by chlorinating compound (3a).

Reaction conditions are not particularly limited, and the reaction can be performed on compound (3a) with phosphorus oxychloride, phosphorus pentachloride, or a mixture thereof, in a solvent or without solvent, at a temperature in the range of 0°C to 150°C. Toluene,

acetonitrile, dichloroethane, and such may be used as the solvent.

[Step A4]

This is a step for obtaining compound (5a) by hydrolysis of compound (4a).

5 The reaction can be carried out using a base such as sodium acetate, potassium carbonate, or sodium hydroxide, in a solvent such as dimethylsulfoxide (wet), N-methylpyrrolidone (wet), tetrahydrofuran (wet), or water, or a mixture of such solvents, at a temperature in the range of 0°C to 150°C. The use of 1 to 10 times the amount of base relative to compound (4a) is preferred.

10 [Step A5]

This is a step for obtaining compound (6a) by performing a substitution reaction between compound (5a) and compound (5a-2). When  $X^2$  is a hydrogen atom, this step can be omitted.

15 When compound (5a-2) is an electrophilic reagent represented by the formula  $X^2-U^2$  (where  $X^2$  and  $U^2$  have the same meaning as defined above), or more specifically an alkyl halide such as iodomethane, iodoethane, iodopropane, or benzyl bromide; an alkenyl halide such as allyl bromide, or 1-bromo-3-methyl-2-butene; an alkynyl halide such as propargyl bromide, or 1-bromo-2-butyne, or such, the reaction can be performed under the conditions below. In such cases, the use of 1 to 2 times the amount of compound (5a-2) relative to compound (5a) is preferred.

20 Reaction conditions for the substitution reaction are not particularly limited, and for example, the reaction can be performed in a solvent such as dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, or toluene, in the presence of a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, butyllithium, methyllithium, lithium bistrimethylsilylamide, sodium bistrimethylsilylamide, or potassium bistrimethylsilylamide, at a temperature in the range of 0°C to 150°C. In this case, the use of 1 to 2 times the amount of base relative to compound (5a) is preferred.

30 When the  $X^2$  that is introduced is a  $C_{6-10}$  aryl group which may have substituents, or a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have substituents, specifically, the reaction can be performed using aryl boronic acid, heteroaryl boronic acid, or such for compound (5a-2). In such a case, 1 to 10 times the amount of compound (5a-2) relative to compound (5a) is preferably used.

35 In this case, the reaction can be carried out in solvents such as dichloromethane,

chloroform, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, toluene, pyridine, N,N-dimethylformamide, or N-methylpyrrolidone, in the presence of a base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, or N,N-dimethylaminopyridine, and a copper catalyst such as copper (II) acetate, copper (II) trifluoroacetate, copper (II) chloride, or copper (II) iodide, at a temperature in the range of 0°C to 150°C. In this case, the use of 0.1 to 2 times the amount of copper catalyst relative to compound (5a) is preferred.

#### [Step A6]

This is a step for obtaining compound (8a) by reacting compound (7a) with compound (6a). In this case, the use of 1 to 4 times the amount of compound (7a) relative to compound (6a) is preferred.

The reaction conditions are not particularly limited. For example, the reaction can be performed by mixing compound (6a) and compound (7a) in the presence or absence of a solvent such as N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, methanol, ethanol, 1,4-dioxane, acetonitrile, toluene, or xylene, in the presence or absence of a base such as triethylamine, sodium bicarbonate, or potassium carbonate, at a temperature in the range of 0°C to 200°C.

#### [Step A7]

This is a step for obtaining compound (9a) by introducing a substituent at position 2 of compound (8a), by performing a substitution reaction between compound (8a) and compound (8a-2).

Compound (8a-2), represented by the formula  $R^1-M^1$  (where  $R^1$  and  $M^1$  each independently have the same meaning as defined above), is acceptable if it is a compound that may act as a nucleophilic agent in the presence or absence of an appropriate base, and specific preferred examples are alkyl alcohols such as methanol, n-propanol, isopropanol, and benzylalcohol; aryl alcohols such as phenol, and salicylamide; alkylamines such as ammonia, methylamine, dimethylamine, and diethylamine; arylamines such as aniline; alkylmercaptans such as methanethiol and t-butylmercaptan; arylmercaptans such as thiophenol; or others such as organolithium reagents; Grignard reagents; and organocopper reagents. In this case, the use of compound (8a-2) at 1 to 10 times the amount of compound (8a), or at a weight ratio of 5 to 10 times that of compound (8a), is preferred.

The reaction solvents that may be used include acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, and ethanol.

The reaction can be carried out in the presence or absence of a base, and when performing the reaction in the presence of a base, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium

carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, butyllithium, methyllithium, lithium bistrimethylsilylamide, sodium bistrimethylsilylamide, potassium bistrimethylsilylamide, triethylamine, and such may be used as the base. In this case, the use of 1 to 10 times the amount of base relative to compound (8a) is preferred. The reaction can be performed at a temperature in the range of 0°C to 150°C.

Compound (9a) can be obtained by reacting compound (8a), in the presence of a transition metal catalyst such as a palladium catalyst, with compound (8a-2) in which  $M^1$  denotes MgCl, MgBr,  $Sn(R^Z)_3$  (where,  $R^Z$  has the same meaning as defined above), or such. In this case, the use of 1 to 50 times the amount of compound (8a-2) relative to compound (8a) is preferred.

Herein, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, or such may be used as the reaction solvent.

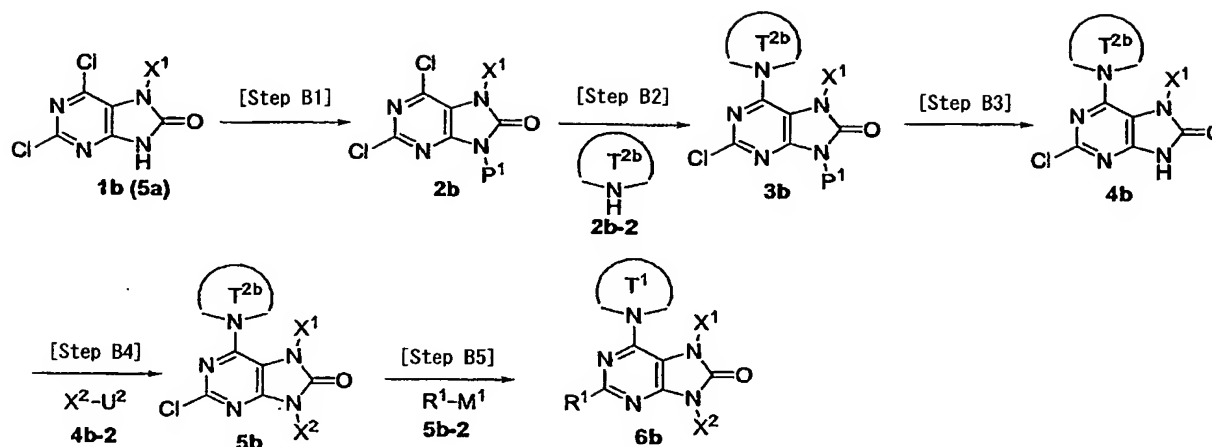
Examples of the metal catalyst include palladium catalysts or copper catalysts. Tetrakis(triphenylphosphine) palladium, palladium acetate, dibenzylideneacetone palladium, or such may be used as the palladium catalyst, and copper iodide or such may be used as the copper catalyst. The use of 0.01 to 2 times the amount of metal catalyst relative to compound (8a) is preferred.

The reaction can be carried out in the presence of an organophosphorus ligand, and ortho-tolylphosphine, diphenylphosphinoferrocene, or such may be used as the organophosphorus ligand when performing a reaction in the presence of an organophosphorus ligand. In this case, the use of 1 to 5 times the amount of organic ligand relative to the metal catalyst is preferred.

The reaction can be performed in the presence or absence of a base, and when performing the reaction in the presence of a base, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, calcium phosphate, lithium bistrimethylsilylamide, sodium bistrimethylsilylamide, potassium bistrimethylsilylamide, triethylamine, or such may be used as the base. The reaction can be performed at a reaction temperature in the range of 0°C to 150°C.

When  $T^{2b}$  in compound (8a) contains an amino group protected by a protecting group such as t-butoxycarbonyl group, Step A7 is followed by deprotection. Regarding the conditions for the deprotection reaction, there are different methods depending on the protecting group that is used, and conditions generally used for cleavage of the leaving group can be used. For example, when the protecting group is a t-butoxycarbonyl group, deprotection can be carried out using an anhydrous methanol solution of hydrogen chloride, an anhydrous ethanol solution of hydrogen chloride, an anhydrous dioxane solution of hydrogen chloride, trifluoroacetic acid, or formic acid.

### Production method B



#### [Step B1]

5 This is a step for obtaining compound (2b) by protecting the amino group at position 9 of compound (1b) (compound 5a in Production method A). The introduction reaction of a protecting group can be performed under generally used conditions, depending on the reagent type used.

10 For the amino protecting reagent, a reagent generally used to introduce an amino protecting group can be used, and specifically, chloromethylpivalate and such may be used. The use of 1 to 2 times the amount of the protecting reagent relative to compound (1b) is preferred. The reaction can be performed using acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, or such as the reaction solvent, and the use of N,N-dimethylformamide is preferred.

15 The reaction can be performed in the presence of a base. Examples of the base used herein include cesium carbonate, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, and sodium hydride, and the use of sodium hydride is preferred. Herein, the use of 1 to 5 times the amount of the base relative to compound (1b) is preferred. The reaction may be performed at a temperature in the range of 0°C to 150°C, or preferably at room temperature.

20

#### [Step B2]

This is a step for obtaining compound (3b) by reacting compound (2b) with compound (2b-2). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A6] can be used.

#### 25 [Step B3]

This is a step for obtaining compound (4b) by deprotecting the amino protecting group at position 9 of compound (3b).

The reaction conditions differ depending on the protecting group used, and for example, when the protecting group is a pivalyloxymethyl group, the reaction can be carried out in methanol, or a mixed solution of methanol and tetrahydrofuran, in the presence of a base such as sodium methoxide, sodium hydride, or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene, at a temperature in the range of 0°C to 150°C. In this case, the use of 0.1 to 2 times the amount of the base relative to compound (3b) is preferred.

#### [Step B4]

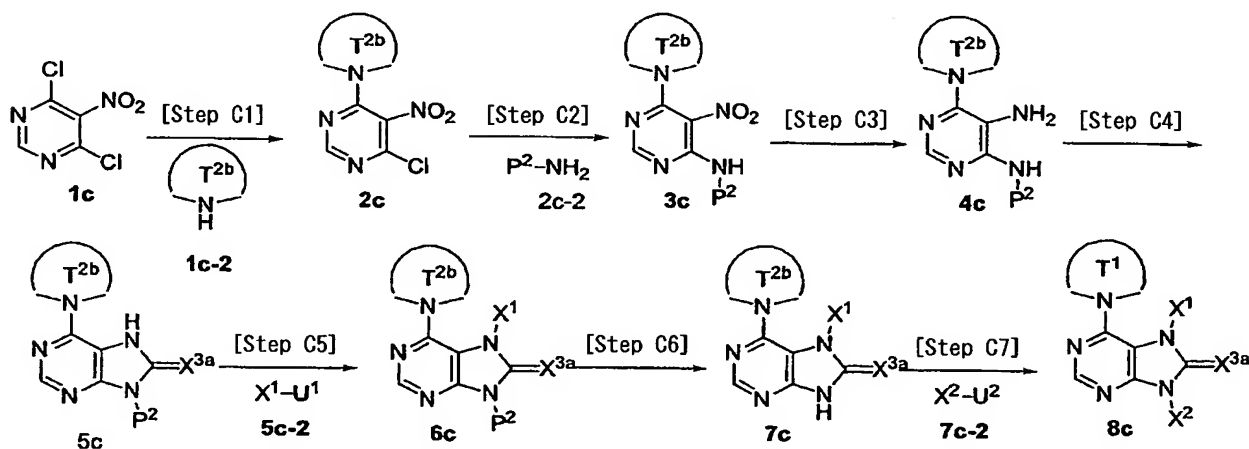
This is a step for obtaining compound (5b) by introducing a substituent to the amino group at position 9 of compound (4b) by performing a substitution reaction between compound (4b) and compound (4b-2). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A5] may be used.

#### [Step B5]

This is a step for obtaining compound (6b) by introducing a substituent at position 2 of compound (5b) by performing a substitution reaction between compound (5b) and compound (5b-2). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A7] may be used.

When compound (2b-2) containing an amino group protected with a protecting group such as a t-butoxycarbonyl group, is introduced in [Step B2], [Step B5] is followed by deprotection. Deprotection reaction conditions similar to those of Production method A [Step A7] may be used.

#### Production method C-1



#### [Step C1]

This is a step for obtaining compound (2c) by reacting 4,6-dichloro-5-nitropyrimidine

(1c) [CAS No. 4316-93-2] with compound (1c-2). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A6] may be used.

[Step C2]

5 This is a step for obtaining compound (3c) by reacting compound (2c) with amine (2c-2) that has a P<sup>2</sup>-protected amino group. Herein, the use of 1 to 10 times the amount of amine (2c-2) is desirable.

The reaction conditions are not particularly limited, and the reaction can be performed by mixing compound (2c) and compound (2c-2) with or without a solvent such as  
10 N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, methanol, ethanol, 1,4-dioxane, acetonitrile, toluene, or xylene, and in the presence or absence of a base such as triethylamine, sodium bicarbonate, or potassium carbonate, at a temperature in the range of 0°C to 150°C.

[Step C3]

15 This is a step for obtaining compound (4c) by reducing the nitro group of compound (3c).

The reaction conditions are not particularly limited, and for example catalytic reduction can be performed using a metal catalyst under hydrogen atmosphere or in the presence of 2 to 3 times the amount of hydrazine. Methanol, ethanol, N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran,  
20 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, water, and mixed solvents thereof may be used as the solvent. Palladium carbon, platinum oxide, Raney nickel, or such may be used as the metal catalyst. Use of the metal catalyst at a mass ratio of 0.5 to 20% relative to compound (3c) is preferred. The reaction can be performed at a temperature in the range of 0°C to 150°C.

25 [Step C4]

This is a step for converting compound (4c) into compound (5c).

The reaction conditions are not particularly limited, and the reaction can be performed in a solvent such as acetonitrile, tetrahydrofuran, ethanol, methanol, 1,4-dioxane, toluene, or xylene, in the presence or absence of a base such as triethylamine, sodium bicarbonate, or  
30 potassium carbonate, with N,N'-disuccinimidyl carbonate, carbonyldiimidazole, triphosgene, thiocarbonyldiimidazole, and such, at a temperature in the range of 0°C to 150°C. The use of 1 to 10 times the amount of N,N'-disuccinimidyl carbonate is preferred.

[Step C5]

35 This is a step for obtaining compound (6c) by performing a substitution reaction between compound (5c) and compound (5c-2) to introduce a substituent to the amino group at

position 7 of compound (5c).

Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A1] can be used.

#### [Step C6]

5 This is a step for obtaining compound (7c) by removing protecting group P<sup>2</sup> on the amino group at position 9 of compound (6c).

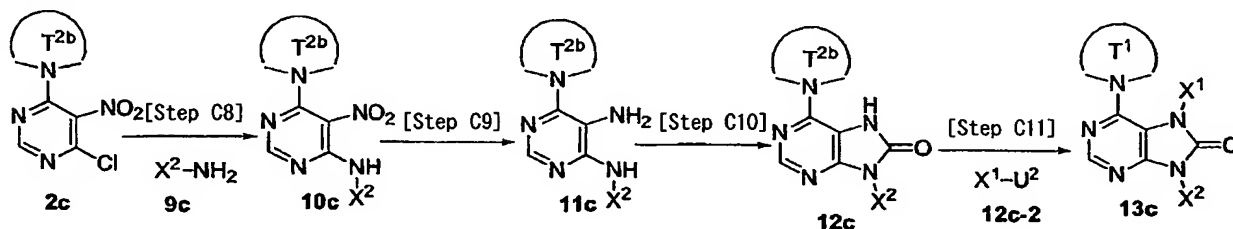
The reaction conditions used differ depending on the protecting group used, and for example, when the protecting group is a cyanoethyl group, the compound can be obtained in methanol, or a mixed solution of methanol and tetrahydrofuran, by the action of a base such as  
10 sodium methoxide or sodium hydride, at a temperature in the range of 0°C to 150°C. In this case, the use of 1 to 10 times the amount of the base relative to compound (6c) is preferred.

#### [Step C7]

15 This is a step for obtaining compound (8c) by performing a substitution reaction between compound (7c) and compound (7c-2) to introduce a substituent to the amino group at position 9 of compound (7c). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A5] can be used.

When compound (1c-2), containing an amino group protected by a protecting group such as a t-butoxycarbonyl group, is introduced in [Step C1], [Step C7] is followed by  
20 deprotection. Deprotection reaction conditions similar to those of Production method A [Step A7] may be used.

### Production method C-2



#### 25 [Step C8]

This is a step for obtaining compound (10c) by reacting compound (2c) with amine (9c). In this case, the use of 1 to 10 times the amount of amine (9c) is desirable.

The reaction conditions are not particularly limited, and conditions similar to those of Production method C-1 [Step C2] may be used.

30

#### [Step C9]



This is a step for obtaining compound (11c) by reducing the nitro group of compound (10c). Reaction conditions similar to those of Production method C [Step C3] may be used.

[Step C10]

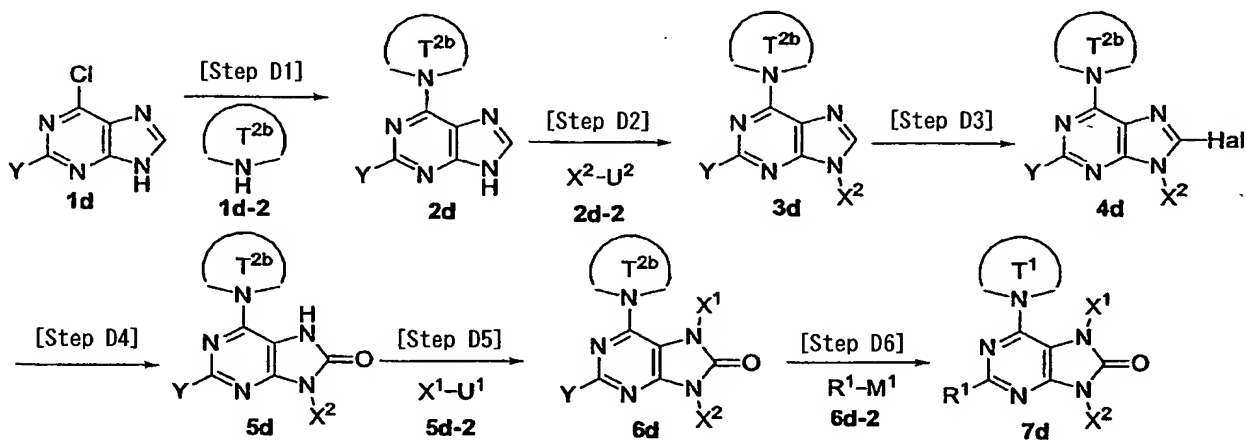
- 5 This is a step for converting compound (11c) into cyclic urea (12c). Reaction conditions similar to those of Production method C [Step C4] may be used.

[Step C11]

- 10 This is a step for obtaining compound (13c) by performing a substitution reaction between compound (12c) and compound (12c-2) to introduce a substituent to the amino group at position 7 of compound (12c). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A1] may be used.

- 15 When T<sup>2b</sup> contains an amino group protected by a protecting group such as a t-butoxycarbonyl group, [Step C11] is followed by deprotection. Deprotection reaction conditions similar to those of Production method A [Step A7] may be used.

Production method D



[Step D1]

- 20 This is a step for obtaining compound (2d) by reacting compound (1d) with compound (1d-2). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A6] may be used.

[Step D2]

- 25 This is a step for obtaining compound (3d) by performing a substitution reaction between compound (2d) and compound (2d-2) to introduce a substituent to the amino group at position 9 of compound (2d). Reaction conditions similar to those of Production method A

[Step A5] may be used.

[Step D3]

5 This is a step for obtaining compound (4d) by reacting compound (3d) with a halogenation reagent. Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A2] may be used.

[Step D4]

10 This is a step for obtaining compound (5d) by hydrolysis of compound (4d). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A4] may be used.

[Step D5]

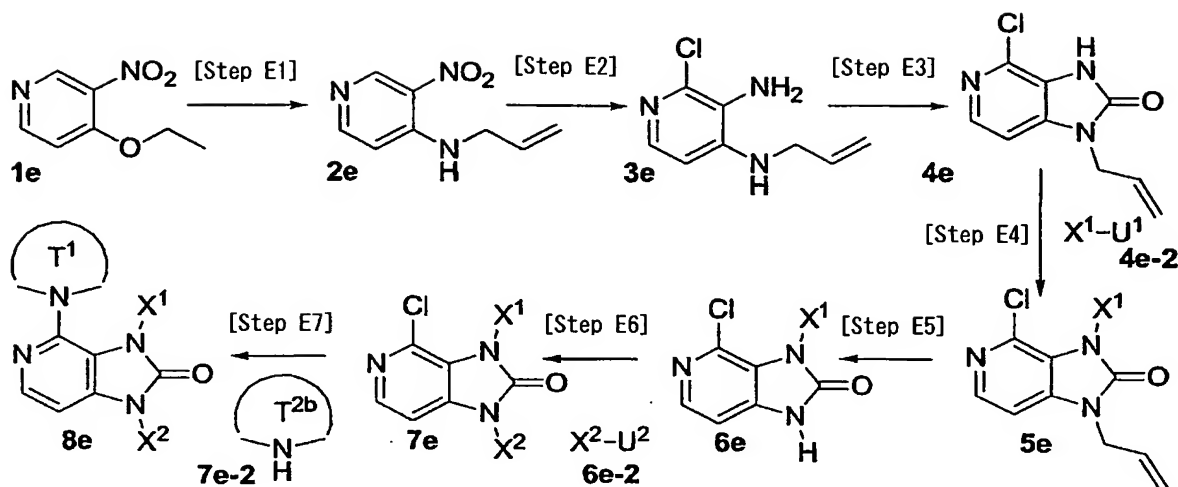
15 This is a step for obtaining compound (6d) by introducing a substituent to the amino group at position 7 of compound (5d). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A1] may be used.

[Step D6]

20 When Y is a halogen group such as a chlorine atom, a substituent can be introduced at position 2 of compound (6d). This is a step for obtaining compound (7d) by performing a substitution reaction between compound (6d) and compound (6d-2) to introduce a substituent at position 2 of compound (6d). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A7] may be used. When Y is a hydrogen atom, this step is omitted.

25 In [Step D1], when compound (1d-2) containing an amino group protected by a protecting group such as a t-butoxycarbonyl group is introduced, [Step D6] is followed by deprotection. Deprotection reaction conditions similar to those of Production method A [Step A7] may be used.

Production method E



## [Step E1]

This is a step for obtaining compound (2e) by reacting 4-ethoxy-3-nitropyridine hydrochloride (1e) [CAS No. 94602-04-7] with allylamine. In this case, the use of 1 to 20 times the amount of allylamine relative to compound (1e) is preferred.

The reaction can be performed at a temperature in the range of 20°C to 150°C. Methanol, ethanol, water, or a mixed solvent thereof may be used as the reaction solvent.

## [Step E2]

This is a step for obtaining compound (3e) by subjecting compound (2e) to reductive chlorination.

Tin salts such as tin chloride may be used as the reducing agent. In this case, the use of 4 to 20 times the amount of reducing agent relative to compound (2e) is preferred. Concentrated hydrochloric acid can be used as the solvent. The reaction can be performed at a temperature in the range of 20°C to 150°C.

## [Step E3]

This is a step for converting compound (3e) into cyclic urea (4e). Reaction conditions similar to those of Production method C [Step C4] may be used.

## [Step E4]

This is a step for obtaining compound (5e) by reacting compound (4e) with compound (4e-2). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A1] may be used.

## [Step E5]

This is a step for obtaining compound (6e) by dissociating the allyl group of compound (5e).

The reaction conditions are not particularly limited, and compound (6e) can be obtained by the action of osmic acid and sodium periodate in a solvent such as tetrahydrofuran,  
 5 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, or water at 20°C to 100°C.

#### [Step E6]

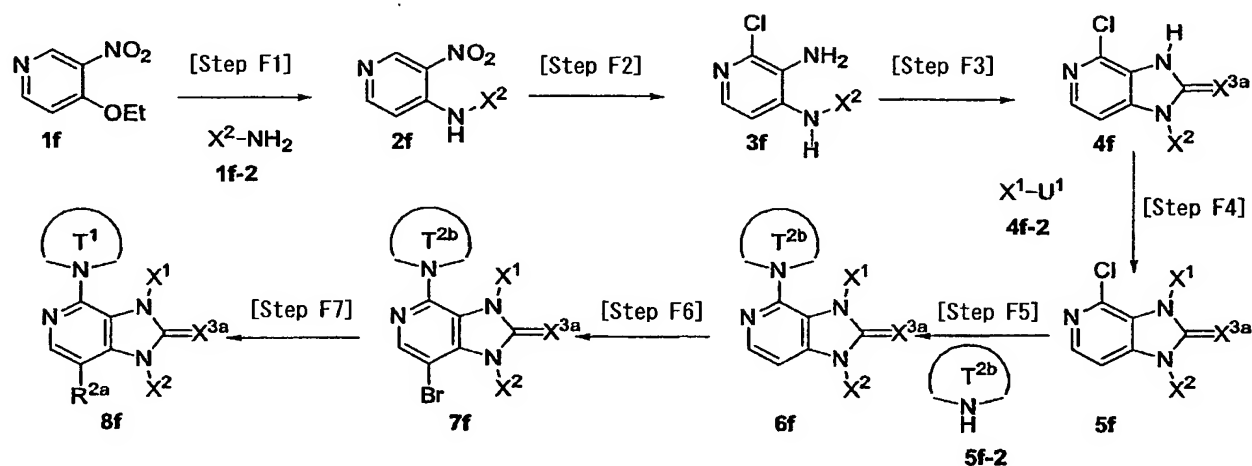
This is a step for obtaining compound (7e) by reacting compound (6e) with (6e-2) to introduce a substituent to the amino group at position 1 of compound (6e). Reaction conditions  
 10 similar to those of Production method A [Step A5] may be used.

#### [Step E7]

This is a step for obtaining compound (8e) by reacting compound (7e) with compound (7e-2). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A6] may be used.

15 In [Step E7], when compound (7e-2) containing an amino group protected by a protecting group such as a t-butoxycarbonyl group, is introduced, [Step E7] is followed by deprotection. Deprotection reaction conditions similar to those of Production method A [Step A7] may be used.

### 20 Production method F



#### [Step F1]

This is a step for obtaining compound (2f) by reacting compound (1f) with compound  
 25 (1f-2).

The reaction can be performed at a temperature in the range of 20°C to 150°C.

Methanol, ethanol, water, a mixed solvent thereof, or such may be used as the reaction solvent. In this case, the use of 5 to 100 times the amount of compound (1f-2) relative to compound (1f) is preferred.

5 [Step F2]

This is a step for obtaining compound (3f) by subjecting compound (2f) to reductive chlorination. Reaction conditions similar to those of Production method E [Step E2] may be used.

10 [Step F3]

This is a step for converting compound (3f) into compound (4f). Reaction conditions similar to those of Production method C [Step C4] may be used.

[Step F4]

15 This is a step for obtaining compound (5f) by introducing a substituent to the amino group at position 3 of compound (4f). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A1] may be used.

[Step F5]

20 This is a step for obtaining compound (6f) by reacting compound (5f) with compound (5f-2). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A6] may be used.

[Step F6]

25 This is a step for obtaining compound (7f) by reacting a halogenation reagent with compound (6f). Reaction conditions similar to those of Production method A [Step A2] may be used.

[Step F7]

30 This is a step for obtaining compound (8f) by reacting a nucleophilic agent with compound (7f) in the presence of a catalyst and a base.

Derivatives of phenol or aniline or such can be used as the nucleophilic agent, and the use of 1 to 3 times the amount of nucleophilic agent relative to compound (7f) is preferred. Cesium carbonate and such may be used as the base, and the use of 1 to 3 times the amount of base relative to compound (7f) is preferred. A copper catalyst such as copper (I) chloride, and 35 2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptadione may be used as the catalyst, and the use of 0.001 to 0.2 times the amount of each is preferred. 1-methyl-2-pyrrolidone, N,N-dimethylformamide, and such

may be used as the reaction solvent. The reaction can be performed in the range of 20°C to 150°C.

In [Step F5], when compound (5f-2) that contains an amino group protected by a protecting group such as a t-butoxycarbonyl group, is introduced, [Step F7] is followed by deprotection. Deprotection reaction conditions similar to those of Production method A [Step A7] may be used.

The methods indicated above are representative methods for producing compound (I) of the present invention. The starting compounds and various reagents to be used in the methods for producing compounds of the present invention may be salts or hydrates, or solvates depending on the types of starting materials, solvents to be used, or such, and are not limited as long as they do not inhibit the reactions. The types of solvents to be used depend on the types of starting compounds, reagents to be used, or such, and are not limited as long as they do not inhibit the reactions and dissolve starting materials to some extent. When a compound (I) of the present invention is obtained in a free form, it can be converted by conventional methods to a salt or hydrate, which are possible forms of the above-mentioned compound (I).

When compound (I) of the present invention is obtained as a salt or hydrate, such a product can be converted by a conventional method to a free form of the above-described compound (I).

In addition, various isomers of compound (I) of the present invention (for example, geometric isomers, enantiomers due to asymmetric carbons, rotamers, stereoisomers, and tautomers) can be purified and isolated by typical means for isolation, examples of which include recrystallization, diastereomer salt methods, enzyme-based separation, and various chromatographic methods (for example, thin layer chromatography, column chromatography, and gas chromatography).

Compounds of the present invention, salts thereof, or hydrates thereof, can be formulated by conventional methods into tablets, powders, particles, granules, coated tablets, capsules, syrups, troches, inhalants, suppositories, injections, ointments, eye ointments, eye drops, nasal drops, ear drops, epithem, lotions, etc. Such formulations can be achieved using typical diluting agents, binders, lubricants, colorants, flavoring agents, and if required, stabilizers, emulsifiers, absorbefacients, surfactants, pH modulators, preservatives, antioxidants, etc., and materials commonly used as ingredients of pharmaceutical preparations according to conventional methods. For example, an oral preparation can be produced by combining a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a diluting agent, and if required, a binder, disintegrating agent, lubricant, colorant, flavoring agent, or such, and formulating the mixture into powders, particles, granules, tablets, coated tablets, capsules, or

the like, according to conventional methods. Examples of the materials include, for example, animal and vegetable oils such as soya bean oil, beef tallow, and synthetic glyceride; hydrocarbons such as liquid paraffin, squalane, and solid paraffin; ester oils such as octyldodecyl myristate and isopropyl myristate; higher alcohols such as cetostearyl alcohol and behenyl alcohol; silicon resins; silicone oils; surfactants such as polyoxyethylene fatty acid ester, sorbitan fatty acid ester, glycerol fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, and polyoxyethylene polyoxypropylene block co-polymer; water-soluble polymers such as hydroxyethyl cellulose, poly-acrylic acid, carboxyvinyl polymer, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, and methyl cellulose; lower alcohols such as ethanol and isopropanol; polyhydric alcohols such as glycerol, propylene glycol, dipropylene glycol, and sorbitol; sugars such as glucose and sucrose; inorganic powder such as anhydrous silicic acid, magnesium aluminum silicate, and aluminum silicate; and pure water. Diluting agents include, for example, lactose, corn starch, white sugar, glucose, mannitol, sorbitol, crystal cellulose, and silicon dioxide. Binders include, for example, polyvinyl alcohol, polyvinyl ether, methyl cellulose, ethyl cellulose, gum arabic, tragacanth, gelatin, shellac, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polypropylene glycol-polyoxyethylene block co-polymer, and meglumine. Disintegrating agents include, for example, starch, agar, gelatin powder, crystalline cellulose, calcium carbonate, sodium bicarbonate, calcium citrate, dextrin, pectin, and calcium carboxymethyl cellulose. Lubricants include, for example, magnesium stearate, talc, polyethylene glycol, silica, and hydrogenated vegetable oil. Colorants include pharmaceutically acceptable colorants. Flavoring agents include cocoa powder, peppermint camphor, aromatic powders, peppermint oil, Borneo camphor, and cinnamon powder. Tablets and granules may be coated with sugar, or other appropriate coatings can be made as required. Solutions such as syrups or injectable preparations can be formulated by combining a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a pH modulator, a solubilizing agent, an isotonicizing agent, or such, and if required, with an auxiliary solubilizing agent, a stabilizer, or the like, according to conventional methods. Methods for producing an external preparation are not limited, and such preparations can be produced by conventional methods. Specifically, various materials typically used for producing pharmaceuticals, quasi drugs, cosmetics, and such can be used as base materials for external formulations. Specifically, base materials to be used include, for example, animal and vegetable oils, mineral oils, ester oils, waxes, higher alcohols, fatty acids, silicone oils, surfactants, phospholipids, alcohols, polyhydric alcohols, water-soluble polymers, clay minerals, and pure water. Furthermore, external preparations of the present invention can contain, as required, pH modulators, antioxidants, chelating agents, antibacterial/antifungal agents, coloring agents, odoriferous substances, etc. But this does not limit the type of base materials that are to

be used in external preparations of the present invention. If required, the preparations may contain differentiation inducers, blood flow improving agents, antimicrobial agents, antiphlogistics, cell activators, vitamins, amino acids, humectants, keratolytic agents, etc. The amount of base materials listed above is adjusted within a concentration range used for producing typical external preparations.

When a compound of the present invention, or a salt thereof, or a hydrate thereof is administered, the forms of a compound are not limited and a compound can be given orally or parenterally by a conventional method. For example, a compound can be administered as a dosage form such as a tablet, powder, granule, capsule, syrup, troche, inhalant, suppository, injection, ointment, eye ointment, eye drop, nasal drop, ear drop, epithem, and lotion. The dose of a pharmaceutical of the present invention can be selected appropriately based on symptom severity, age, sex, weight, compound form, salt type, specific type of disease, etc.

The dose varies depending on the patient's disease, symptom severity, age, sex, and drug susceptibility, etc. A pharmaceutical agent of this invention is administered once or several times at a dose of approximately 0.03 to approximately 1000 mg/adult/day, preferably 0.1 to 500 mg/adult/day, more preferably 0.1 to 100 mg/adult/day. An injection can be given at a dose of approximately 1 to approximately 3000 µg/kg, preferably approximately 3 to approximately 1000 µg/kg.

#### Best Mode for Carrying Out the Invention

The compounds of this invention can be produced, for example, by methods described in the following Examples. However, these Examples are only provided to illustrate the compounds, and the compounds of this invention are not to be construed as being limited thereto under any circumstance. The phrase "purification by reverse phase high performance liquid chromatography" that appears in this description means reverse phase high performance liquid chromatographic purification that uses an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid), unless there is a specific description.

Hereinafter, the number in front of the name of the compound indicates the Example number and also the compound number.

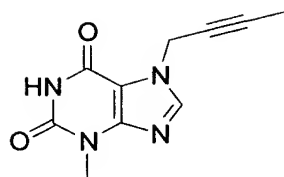
#### Example 1

7-(2-Butynyl)-2-methoxy-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

1a)

7-(2-Butynyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione





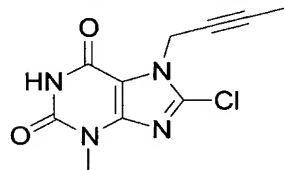
1-Bromo-2-butyne (55.3 mL) and anhydrous potassium carbonate (84.9 g) were added to a mixture of 3-methylxanthine [CAS No. 1076-22-8] (100 g) and N,N-dimethylformamide (1000 mL), and this reaction solution was stirred at room temperature for 18 hours. After completion of the reaction, water (1000 mL) was added to the reaction solution, this was stirred at room temperature for one hour, and then the white precipitate was collected by filtration. The white solid obtained was washed with water and t-butyl methyl ether to give the title compound (112 g).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H), 3.34 (s, 3H), 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 11.16 (br.s, 1H)

1b)

7-(2-Butynyl)-8-chloro-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione



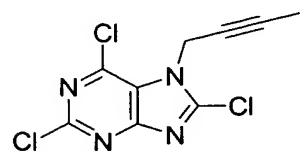
7-(2-Butynyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione (112 g) was dissolved in N,N-dimethylformamide (2200 mL), then N-chlorosuccinimide (75.3 g) was added to this mixture, and the reaction solution was stirred at room temperature for five hours. After completion of the reaction, water (2200 mL) was added to the reaction solution, this was stirred at room temperature for 1.5 hours. A white precipitate was then collected by filtration. The white solid obtained was washed with water and t-butyl methyl ether to give the title compound (117 g).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H), 11.34 (br.s, 1H)

1c)

7-(2-Butynyl)-2,6,8-trichloro-7H-purine



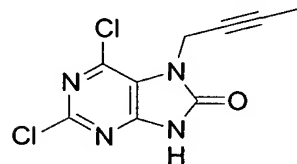
A mixture of 7-(2-butynyl)-8-chloro-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione (2.52 g) and phosphorus oxychloride (100 mL) was stirred at 120°C for 14 hours. The reaction solution was cooled to room temperature, then phosphorus pentachloride (4.15 g) was added, and the reaction solution was stirred again at 120°C for 24 hours. The reaction solution was cooled to room temperature, the solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was dissolved in tetrahydrofuran. This reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, and extracted using ethyl acetate. The obtained organic layer was washed sequentially with water and saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane= 1:3), to give the title compound (2.40 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H), 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

1d)

7-(2-Butynyl)-2,6-dichloro-7,9-dihydropurin-8-one



7-(2-Butynyl)-2,6,8-trichloro-7H-purine (1.0 g) was dissolved in dimethylsulfoxide (20 mL), and then sodium acetate (595 mg) and sodium bicarbonate (366 mg) were added to the mixture. This reaction solution was stirred at room temperature for 12 hours, and then 1 N of aqueous hydrochloric acid solution (5.0 mL) and 80 mL of water were added. This reaction solution was stirred at room temperature for one hour, and then a white precipitate was collected by filtration. The white solid obtained was washed with water and t-butyl methyl ether to give the title compound (800 mg).

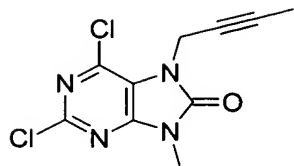
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (t, J=2.4Hz, 3H), 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H), 12.95 (br.s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 257(MH<sup>+</sup>)

1e)

7-(2-Butynyl)-2,6-dichloro-9-methyl-7,9-dihydropurin-8-one



7-(2-Butynyl)-2,6-dichloro-7,9-dihydropurin-8-one (435 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10 mL), and then methyl iodide (158  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (468 mg) were added to the solution. This reaction solution was stirred at room temperature for 12 hours, and then water (50 mL) was added. After stirring at room temperature for one hour, a white precipitate was collected by filtration. The white solid obtained was washed with water and t-butyl methyl ether to give the title compound (355 mg).

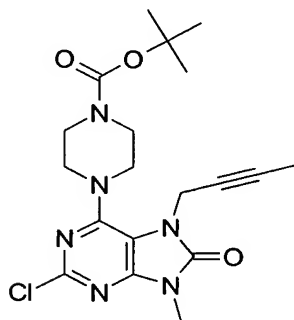
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.78 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H), 3.33 (s, 3H), 4.76 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 271( $\text{MH}^+$ )

1f)

4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



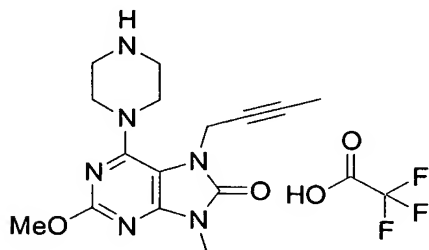
7-(2-Butynyl)-2,6-dichloro-9-methyl-7,9-dihydropurin-8-one (334 mg) was dissolved in acetonitrile (5 mL), piperazin-1-carboxylic acid t-butyl ester (300 mg) and triethylamine (190  $\mu$ L) were added, and this reaction solution was stirred at room temperature for 96 hours. After completion of the reaction, 1 N hydrochloric acid (3 mL) and water (10 mL) were added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed sequentially with water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting organic layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane= 1:3) to give the title compound (312 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.47 (s, 9H), 1.77 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H), 3.33-3.36 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.56-3.60 (m, 4H), 4.63 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

1g)

- 5 7-(2-Butynyl)-2-methoxy-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



- 10 4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (8mg) was dissolved in methanol (0.5 mL), and then sodium hydride (60-72%, in oil) (5 mg) was added to this solution. After stirring at 80°C for four hours, saturated aqueous ammonium chloride was added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid
- 15 chromatography to give the title compound (4.26 mg).

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

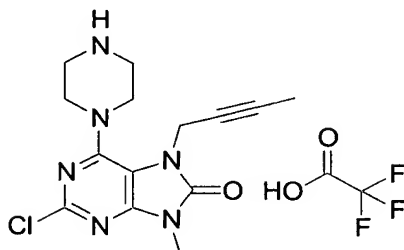
$\delta$  1.78 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.66 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 317( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

20

### Example 2

7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



- 25 4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 1f) (15 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid (1 mL).

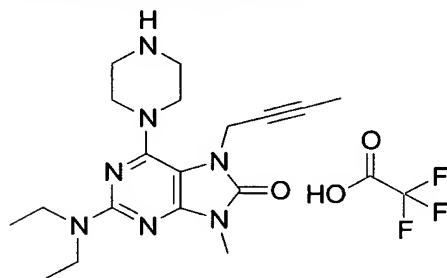
This reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (11.07 mg).

MS *m/e* (ESI) 321(M+H)<sup>+</sup>

5

### Example 3

7-(2-Butynyl)-2-diethylamino-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



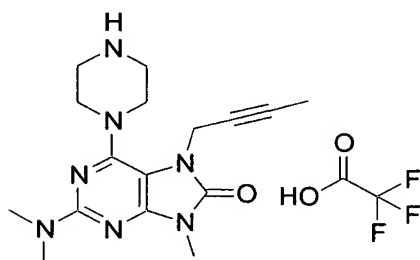
10 4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 1f) (4 mg) was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidone (0.3 mL), and then diethyl amine (50  $\mu$ L) was added to this solution. The reaction solution was stirred at 80°C for four hours, and then concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (0.63 mg).

15

MS *m/e* (ESI) 358(M+H)<sup>+</sup>

### Example 4

20 7-(2-Butynyl)-2-dimethylamino-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



Using

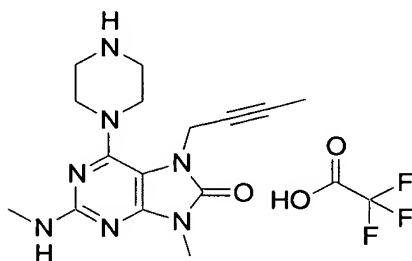
4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (10 mg) and dimethylamine (30  $\mu$ L) instead of the diethylamine in Example 3, the title compound (5.96 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 3.

25

MS  $m/e$  (ESI) 330(M+H)<sup>+</sup>

Example 5

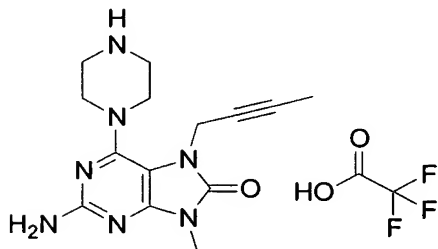
7-(2-Butynyl)-9-methyl-2-methylamino-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one  
trifluoroacetic acid salt



Using methylamine (40% methanol solution) (50  $\mu$ L) instead of the diethylamine in Example 4, the title compound (4.35 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 4.  
 MS  $m/e$  (ESI) 316(M+H)<sup>+</sup>

Example 6

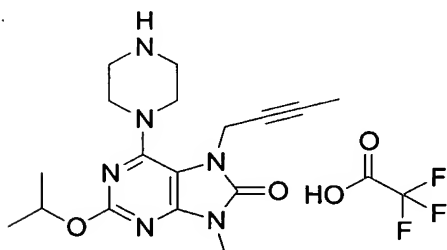
2-Amino-7-(2-butynyl)-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



Using aqueous ammonia (28%-30%) (30  $\mu$ L) instead of the diethylamine in Example 4, the title compound (0.84 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 4.

Example 7

7-(2-Butynyl)-2-isopropoxy-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

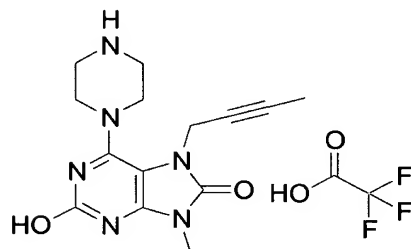


4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 1f) (5 mg) was dissolved in isopropanol (0.5 mL), and then sodium hydride (60%-72%, in oil) (5 mg) was added to this solution. The reaction solution was stirred at 80°C for four hours, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, the residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to obtain the title compound (1.56 mg).

MS *m/e* (ESI) 345(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 8

7-(2-Butynyl)-2-hydroxy-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

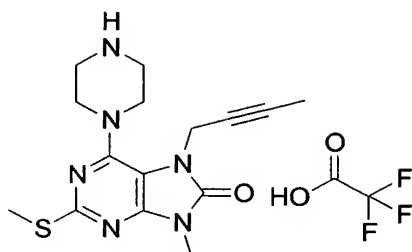


4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 1f) (5 mg) was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidone (0.3 mL), and then 4-methoxybenzyl alcohol (30 µL) and sodium hydride (60%-72%, in oil) (5 mg) were added to this solution. The reaction solution was stirred at 80°C for four hours, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, the residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to obtain the title compound (1.56 mg).

MS *m/e* (ESI) 303(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 9

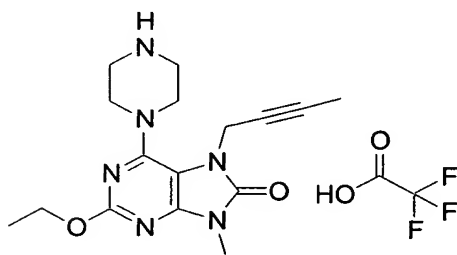
7-(2-Butynyl)-2-methylsulfanyl-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 1f) (5 mg) was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidone (0.3 mL), and then methyl mercaptan (30%, methanol solution) (50  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (5 mg) were added to this solution. The reaction solution was stirred at 60°C for four hours, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, the residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (1.87 mg). MS *m/e* (ESI) 333(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 10

7-(2-Butynyl)-2-ethoxy-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butylester (compound 1f) (15 mg) was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidone (0.3 mL), and then ethanol (300  $\mu$ L) and cesium carbonate (15 mg) were added to this solution. The reaction solution was stirred at 70°C for 12 hours, and then concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes and then concentrated. This residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (8.50 mg). <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

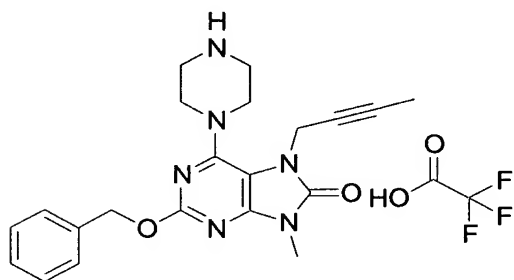
$\delta$  1.44 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.44 (2H, J=7.0Hz, 2H), 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H)



MS *m/e* (ESI) 331(M+H)<sup>+</sup>

Example 11

2-Benzyloxy-7-(2-butynyl)-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

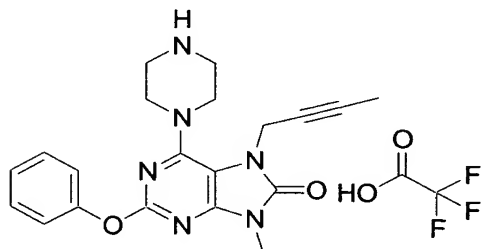


Using benzylalcohol (30  $\mu$ L) instead of the ethanol in Example 10, the title compound (11.28 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 10.

MS *m/e* (ESI) 393(M+H)<sup>+</sup>

Example 12

7-(2-Butynyl)-9-methyl-2-phenoxy-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

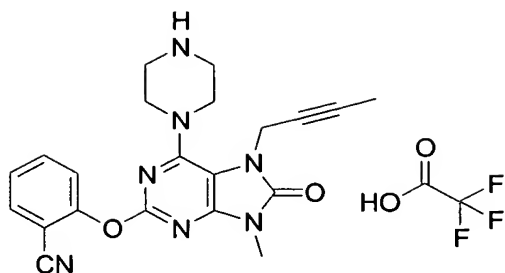


Using phenol (20 mg) instead of ethanol in Example 10, the title compound (11.83 mg) was obtained by the treatment similar to that of Example 10.

MS *m/e* (ESI) 379(M+H)<sup>+</sup>

Example 13

2-[7-(2-Butynyl)-9-methyl-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yloxy]benzonitrile trifluoroacetic acid salt



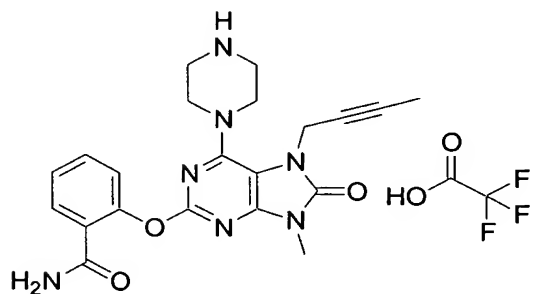
Using 2-cyanophenol (10 mg) instead of the ethanol in Example 10, the title compound (11.83 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 10.

MS *m/e* (ESI) 404(M+H)<sup>+</sup>

5

#### Example 14

2-[7-(2-Butynyl)-9-methyl-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetic acid salt



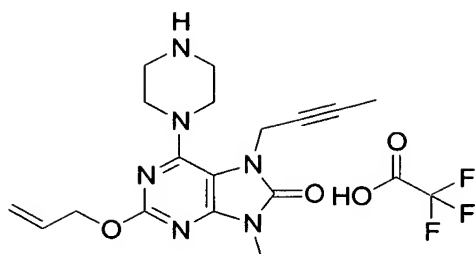
4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester (compound 1f) (8 mg) was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidone (0.3 mL), and then salicylamide (10 mg) and cesium carbonate (10 mg) were added to this solution. The reaction solution was stirred at 80°C for 14 hours, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, the residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to obtain the title compound (1.54 mg).

MS *m/e* (ESI) 422(M+H)<sup>+</sup>

20

#### Example 15

2-Allyloxy-7-(2-butynyl)-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



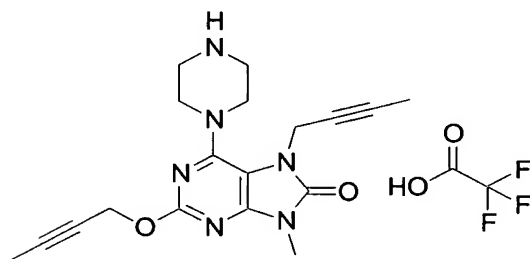
Using allyl alcohol (30  $\mu$ L) instead of the salicylamide in Example 14, the title compound (1.20 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 14.

MS  $m/e$  (ESI) 343(M+H)<sup>+</sup>

5

#### Example 16

7-(2-Butynyl)-2-(2-butynyloxy)-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



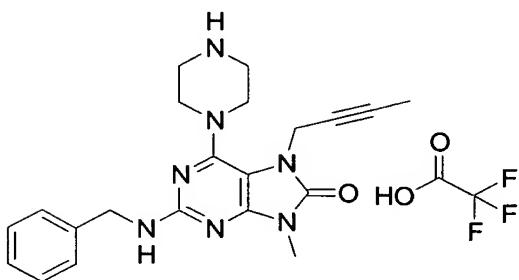
Using 2-butyn-1-ol (30  $\mu$ L) instead of the salicylamide in Example 14, the title compound (1.20 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 14.

MS  $m/e$  (ESI) 355(M+H)<sup>+</sup>

10

#### Example 17

2-Benzylamino-7-(2-butynyl)-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazin-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 1f) (15 mg) was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidone 0.3 mL, and then benzylamine (50  $\mu$ L) was added to this solution. The reaction solution was stirred at

20

70°C for 12 hours, and then the reaction solution was concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (9.78 mg).

5 MS *m/e* (ESI) 392(M+H)<sup>+</sup>

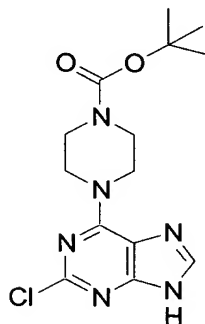
### Example 18

2-Chloro-9-methyl-7-(2-pentynyl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

10

18a)

4-(2-Chloro-9H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



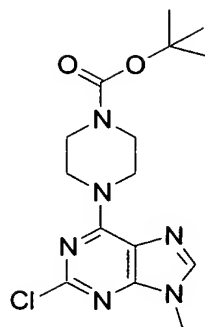
15 2,6-Dichloropurine [CAS No. 5451-40-1] (5.0 g) was dissolved in acetonitrile (70 mL), and then piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (4.93 g) and triethylamine (4.1 mL) were added to this solution, and the reaction solution was stirred at room temperature for 22 hours. Water (200 mL) was added to the reaction solution, and this was stirred at room temperature for one hour, and then the white precipitate was collected by filtration. The white solid obtained was washed with water and hexane to give the title compound (8.5 g).

20 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.43 (s, 9H), 3.32 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 8.16 (s, 1H), 13.21 (br.s, 1H)

18b)

4-(2-Chloro-9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



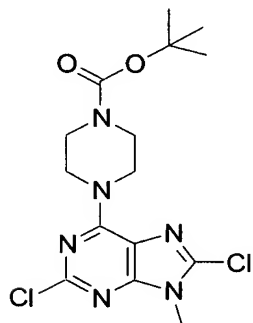
4-(2-Chloro-9H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (6.62 g) was dissolved in N,N-dimethylformamide (66 mL), methyl iodide (1.34 mL) and anhydrous potassium carbonate (3.51 g) were added to this solution cooled in an ice bath. After stirring the reaction solution at room temperature for five hours, 1 N hydrochloric acid (5 mL) and water (200 mL) were added to this reaction solution, which was then extracted using ethyl acetate. The obtained organic layer was washed sequentially with water and then saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure to give the title compound as a solid (7.40 g).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.43 (s, 9H), 3.32 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 8.18 (s, 1H)

18c)

4-(2,8-Dichloro-9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



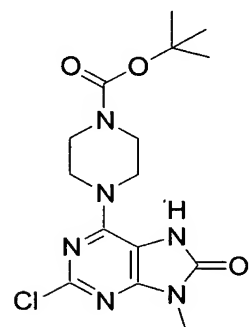
4-(2-Chloro-9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (7.3 g) was dissolved in N,N-dimethylformamide (70 mL), and then N-chlorosuccinimide (2.9 g) was added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 23 hours. Water (260 mL) was added to the reaction solution, and this was stirred at room temperature for one hour. A white precipitate was then collected by filtration. The white solid obtained was washed with water and hexane to give the title compound (8.6 g).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.43 (s, 9H), 3.16 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.64 (s, 3H)

18d)

4-(2-Chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



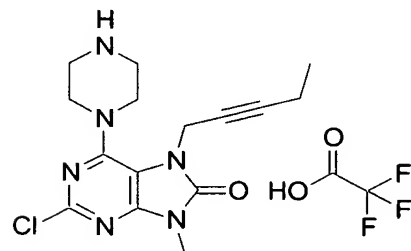
4-(2,8-Dichloro-9-methyl-9H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (1.0 g) was dissolved in dimethylsulfoxide (10 mL), and then sodium acetate (425 mg) and sodium bicarbonate (326 mg) were added to this solution. After stirring the reaction solution at 120°C for 22 hours, 1 N aqueous hydrochloric acid (5.0 mL) and water (80 mL) were added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed sequentially with water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was then concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography to give the title compound (200 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.44 (s, 9H), 3.22 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 11.20 (br.s, 1H)

18e)

2-Chloro-9-methyl-7-(2-pentynyl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



4-(2-Chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (5 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.2 mL), and then 1-bromo-2-pentyne (15  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (5 mg) were added to this

solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 12 hours. Saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, the residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and after stirring this reaction solution at room temperature for five minutes, it was concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (1.93 mg).

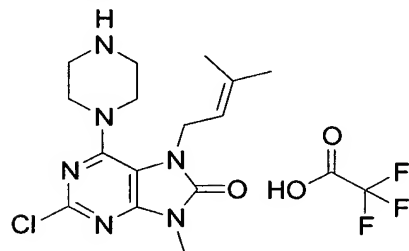
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.09 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.20 (br.q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.40 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.72 (br.s, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 335( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

#### Example 19

2-Chloro-9-methyl-7-(3-methyl-2-butenyl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



Using 1-bromo-3-methyl-2-butene (15  $\mu\text{L}$ ) instead of the 1-bromo-2-pentyne in Example 18e), the title compound (1.25 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 18e).

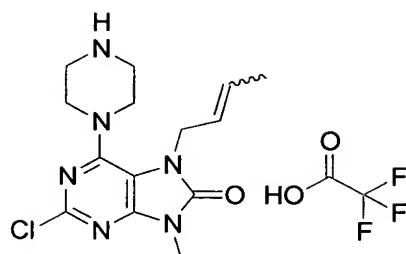
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.71 (br.s, 3H), 1.80 (br.s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 4.56 (br.s, 2H), 5.23 (br.s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 337( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

#### Example 20

7-(2-Butenyl)-2-chloro-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

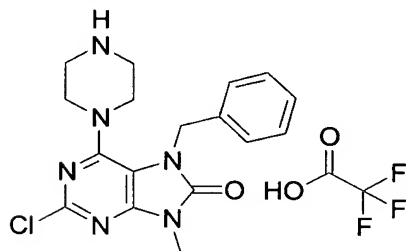


Using 1-bromo-2-butene (15  $\mu$ L) instead of the 1-bromo-2-pentyne in Example 18e), the title compound (1.84 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 18e).  
MS  $m/e$  (ESI) 323(M+H)<sup>+</sup>

5

#### Example 21

#### 7-Benzyl-2-chloro-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

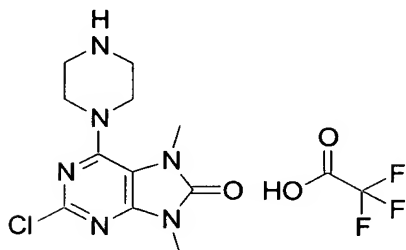


Using benzyl bromide (15  $\mu$ L) instead of the 1-bromo-2-pentyne in Example 18e), the title compound (2.91 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 18e).  
MS  $m/e$  (ESI) 359(M+H)<sup>+</sup>

10

#### Example 22

#### 2-Chloro-7,9-dimethyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



15

4-(2-Chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 18d) (10 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.3 mL), and then iodomethane (25  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (15 mg) were added to this solution. After stirring the reaction solution at room temperature for 12 hours, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution. This was extracted with ethyl acetate, and the obtained organic layer was concentrated. The residue was dissolved

20



in trifluoroacetic acid. This reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (10.01 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

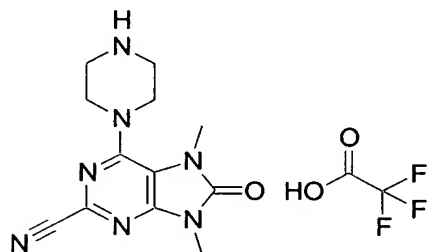
5 δ 3.44 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.64 (m, 4H)

MS *m/e* (ESI) 283(M+H)<sup>+</sup>

### Example 23

7,9-Dimethyl-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-carbonitrile trifluoroacetic acid

10 salt



4-(2-Chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 18d) (20 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.5 mL). Iodomethane (30 μL) and anhydrous potassium carbonate (15 mg) were then added to this solution. After stirring the reaction solution at room temperature for 12 hours, saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution. This was then extracted with ethyl acetate, and the obtained organic layer was concentrated. Half of the obtained residue was dissolved in dimethylsulfoxide (0.3 mL), and then sodium cyanide (15 mg) was added to this solution. After stirring the reaction solution at 100°C for 14 hours, water was added to the reaction solution. This was then extracted with ethyl acetate, and the resulting organic layer was concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (3.43 mg).

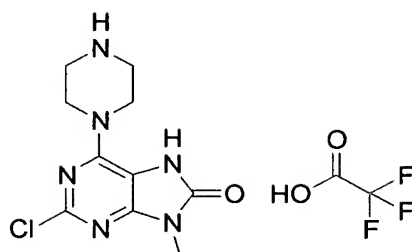
25 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 3.48 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (m, 4H)

MS *m/e* (ESI) 274(M+H)<sup>+</sup>

### Example 24

30 2-Chloro-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



4-(2-Chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 18d) (8 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (5.08 mg).

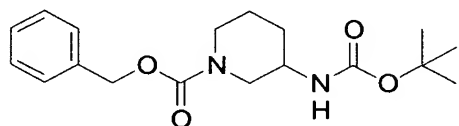
MS *m/e* (ESI) 269(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 25

#### 10 Piperidin-3-yl carbamic acid t-butyl ester

25a)

3-t-Butoxycarbonylaminopiperidin-1-carboxylic acid benzyl ester



15 Benzyl chloroformate (30% solution in toluene) (88 g) was added dropwise over 30 minutes an ice-cooled a mixture of piperidin-3-carboxylic acid ethyl ester (24.3 g), triethylamine (26 mL), and ethyl acetate (300 mL). The reaction solution was filtered to remove insoluble substances, and the filtrate was filtered through a small amount of silica gel, and then concentrated.

20 Ethanol (200 mL) and 5M aqueous sodium hydroxide solution (40 mL) were added to the residue, and this was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was concentrated, and water (200 mL) was added to this residue, which was then extracted with t-butyl methyl ether. 5M aqueous hydrochloric acid was added to the aqueous layer, which was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated brine, then dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give an oily residue (30.9 g).

25 A mixture of this residue (30 g), diphenylphosphoryl azide (24.5 mL), triethylamine (15.9 mL), and t-butanol (250 mL) was stirred at room temperature for 1.5 hours, and then in an oil bath at 100°C for 20 hours. The reaction solution was concentrated, the residue was extracted using ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with dilute aqueous sodium bicarbonate solution and then with saturated brine. It was then dried over anhydrous

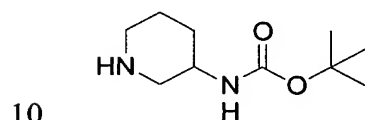
magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by performing silica gel column chromatography using 10% to 20% ethyl acetate/hexane, and a subsequent recrystallization using ethyl acetate and hexane to give the title compound (21.4 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

5  $\delta$  1.43 (s, 9H), 1.48-1.92 (m, 4H), 3.20-3.80 (m, 5H), 4.58 (br.s, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.26-7.40(m, 5H)

25b)

Piperidin-3-yl-carbamic acid t-butyl ester



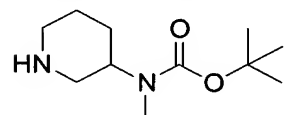
A mixture of 3-t-butoxycarbonylaminopiperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (10 g), 10% palladium on carbon (500 mg), and ethanol (100 mL) was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature overnight. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated to dryness to give the title compound (6.0 g).

15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.44 (s, 9H), 1.47-1.80 (m, 4H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 1H), 3.05 (dd, J=3Hz, 12Hz, 1H), 3.57 (br.s, 1H), 4.83 (br.s, 1H)

### Example 26

20 N-methyl-N-(piperidin-3-yl) carbamic acid t-butyl ester



In a water bath at room temperature, sodium hydride (60% in oil) (0.4 g) was added to a mixture of 3-t-butoxycarbonylaminopiperidin-1-carboxylic acid benzyl ester (compound 25a) (3.3 g), methyl iodide (0.75 mL), and N,N-dimethylformamide (20 mL), and this was stirred at room temperature for four hours. The reaction solution was extracted using ethyl acetate and water, the organic layer was washed with water, and then with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using 10% to 20% ethyl acetate/ hexane to give an oily substance (3.04 g). A mixture of all of the resulting material with ethanol (20 mL) and 10% palladium on carbon was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for five hours. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated to give the title compound (1.82 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

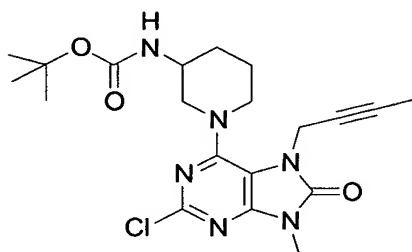
$\delta$  1.46 (s, 9H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.72-1.84 (m, 2H), 2.43 (dt,  $J=3\text{Hz}$ ,  $12\text{Hz}$ , 1H), 2.60 (t,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 2.75 (s, 3H), 2.74-3.02 (m, 2H), 3.86 (br.s, 1H)

### Example 27

#### 5 6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-2-chloro-9-methyl-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

27a)

[1-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazin-3-yl]carbamic acid t-butyl ester



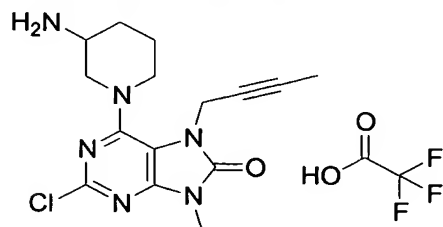
10 7-(2-Butynyl)-2,6-dichloro-9-methyl-7,9-dihydropurin-8-one (compound 1e) (100 mg) was dissolved in acetonitrile (1.5 mL). Piperidin-3-yl-carbamic acid t-butyl ester (compound 25b) (111 mg) and triethylamine (77  $\mu\text{L}$ ) were then added to this solution. After stirring the reaction solution at room temperature for 24 hours, water (6 mL) was added. After stirring this  
15 reaction solution at room temperature for 30 minutes, the precipitate was filtered, and the white solid obtained was washed with water and hexane to give the title compound (88 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.37 (s, 9H), 1.57-1.91 (m, 4H), 1.76 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H), 2.72 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.50-3.63 (m, 3H), 4.55 (dd,  $J=18.0$ ,  $2.3\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (dd,  $J=18.0$ ,  $2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H)  
20

27b)

6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-2-chloro-9-methyl-7,9-dihydropurin-8-one  
trifluoroacetic acid salt



25 [1-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazin-3-yl]carbamic acid t-butyl ester (15 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution

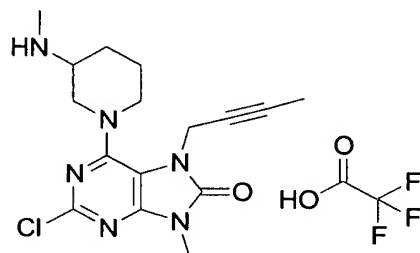
was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (7.23 mg).

MS *m/e* (ESI) 335(M+H)<sup>+</sup>

5

#### Example 28

7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-methyl-6-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



10 Using methyl(piperidin-3-yl)carbamic acid t-butyl ester (compound 26) instead of the (piperidin-3-yl)carbamic acid t-butyl ester in Example 27a, the title compound (4.16 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 27.

MS *m/e* (ESI) 349(M+H)<sup>+</sup>

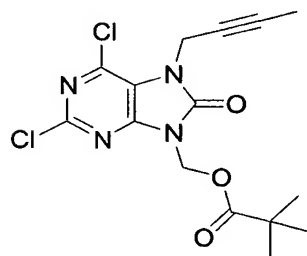
#### 15 Example 29

2-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetic acid salt

29a)

2,2-Dimethylpropionic acid [7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-8'-oxo-7,8-dihydropurin-9-yl]methyl ester

20



7-(2-Butynyl)-2,6-dichloro-7,9-dihydropurin-8-one (compound 1d) (193 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (2 mL), and then 2,2-dimethylpropionic acid chloromethyl ester (163 μL) and anhydrous potassium carbonate (156 mg) were added to this solution. After stirring the reaction solution at room temperature for 18 hours, saturated aqueous ammonium chloride solution (5 mL) was added to the reaction solution. This was then extracted with ethyl

25

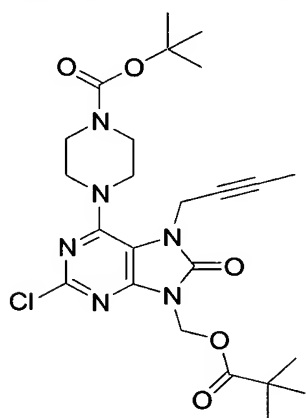
acetate. The obtained organic layer was washed sequentially with water and then saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure to give the title compound (434 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5 δ 1.20 (s, 9H), 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H), 4.82 (q, J=2.4Hz, 2H), 5.94 (s, 2H)

29b)

4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



10

2,2-Dimethylpropionic acid

[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-8-oxo-7,8-dihydropurin-9-yl]methyl ester (434 mg) was dissolved in acetonitrile (4 mL). Piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (325 mg) and triethylamine (243 μL) were then added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 22 hours, then 1 N aqueous hydrochloric acid (3 mL) and water (10 mL) were added to the reaction solution. This was then extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed sequentially with water and then saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure to give the title compound (660 mg).

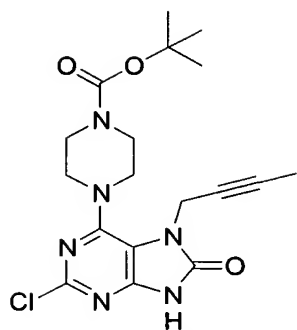
15

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

20 δ 1.20 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.79 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 4.64 (q, J=2.4Hz, 2H), 5.88 (s, 2H)

29c)

25 4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



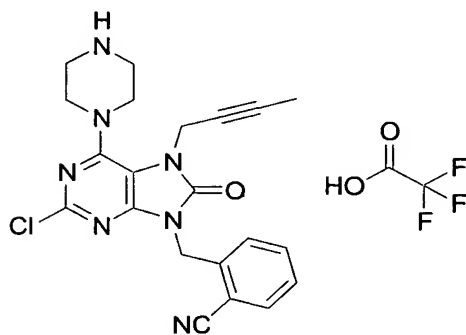
4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (665 mg) was dissolved in a mixed solvent of methanol (5 mL) and tetrahydrofuran (3 mL), and then sodium hydride (60-72% in oil) (61 mg) was added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for three hours. 1 N aqueous hydrochloric acid (3 mL) was then added to the reaction solution, which was extracted using ethyl acetate. The obtained organic layer was washed sequentially with water and saturated brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane= 1:3) to give the title compound (294 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H), 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.38-3.42 (m, 4H), 3.59-3.62 (m, 4H), 4.63 (q, J=2.4Hz, 2H)

15 29d)

2-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetic acid salt



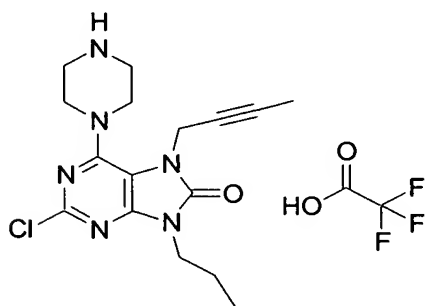
4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (8 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.5 mL), and then 2-(bromomethyl)benzonitrile (8 mg) and anhydrous potassium carbonate (5 mg) were added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 12 hours, then saturated aqueous ammonium chloride was added to the reaction solution, and this was extracted with

ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (4.36 mg).

5 MS *m/e* (ESI) 422(M+H)<sup>+</sup>

### Example 30

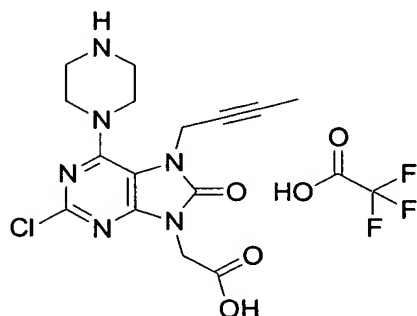
7-(2-Butynyl)-2-chloro-6-(piperazin-1-yl)-9-propyl-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



10 Using 3-iodopropane (20  $\mu$ L) instead of the 2-(bromomethyl)benzonitrile in Example 29d, the title compound (3.71 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 29d.  
MS *m/e* (ESI) 349(M+H)<sup>+</sup>

### 15 Example 31

[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-yl]acetic acid trifluoroacetic acid salt

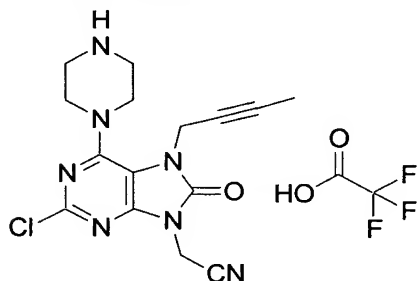


20 Using bromoacetic acid t-butyl ester (20  $\mu$ L) instead of the 2-(bromomethyl)benzonitrile in Example 29d, the title compound (3.55 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 29d.  
MS *m/e* (ESI) 365(M+H)<sup>+</sup>

### Example 32



[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-yl]acetonitrile trifluoroacetic acid salt



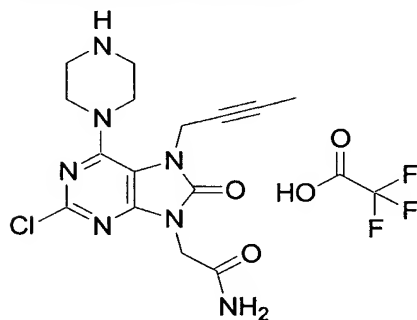
Using bromoacetonitrile (20  $\mu$ L) instead of the 2-(bromomethyl)benzonitrile in

- 5 Example 29d, the title compound (4.74 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 29d.

MS  $m/e$  (ESI) 346(M+H)<sup>+</sup>

Example 33

- 10 2-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-yl]acetamide trifluoroacetic acid salt

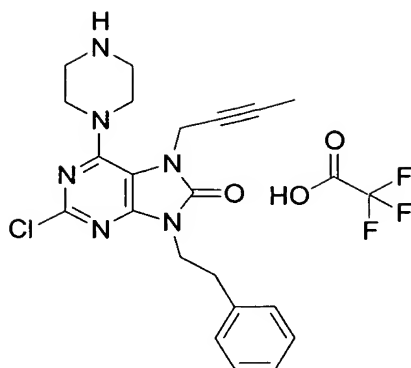


Using 2-bromoacetamide (5 mg) instead of the 2-(bromomethyl)benzonitrile in Example 29d, the title compound (4.71 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 29d.

- 15 MS  $m/e$  (ESI) 364(M+H)<sup>+</sup>

Example 34

7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-(2-phenylethyl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

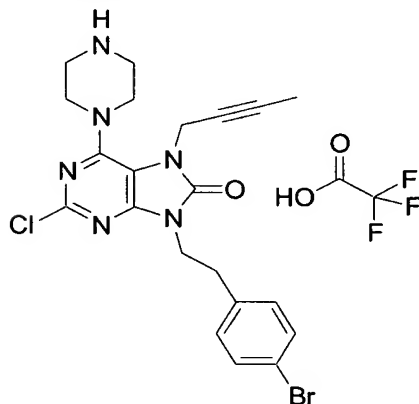


Using (2-bromoethyl)benzene (20  $\mu$ L) instead of the 2-(bromomethyl)benzonitrile in Example 29d, the title compound (5.12 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 29d.

5 MS  $m/e$  (ESI) 411(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 35

9-[2-(4-Bromophenyl)-ethyl]-7-(2-butynyl)-2-chloro-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



10

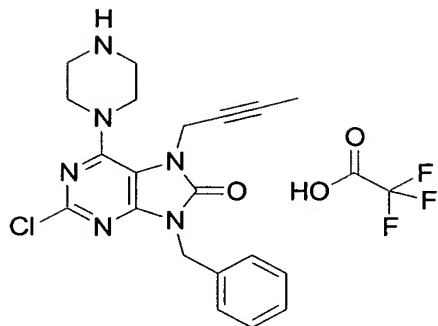
Using methanesulfonic acid 2-(4-bromophenyl)ethylester (10 mg) instead of the 2-(bromomethyl)benzonitrile in Example 29d, the title compound (1.56 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 29d.

MS  $m/e$  (ESI) 491(M+H)<sup>+</sup>

15

#### Example 36

9-Benzyl-7-(2-butynyl)-2-chloro-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

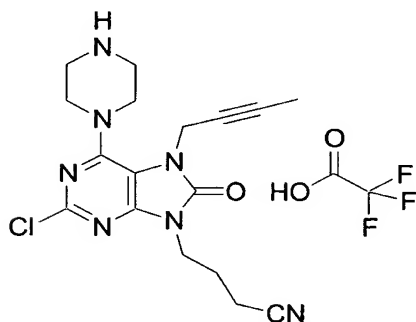


Using benzyl bromide (20  $\mu$ L) instead of the 2-(bromomethyl)benzonitrile in Example 29d, the title compound (1.23 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 29d.  
MS *m/e* (ESI) 397(M+H)<sup>+</sup>

5

#### Example 37

4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-yl]butyronitrile trifluoroacetic acid

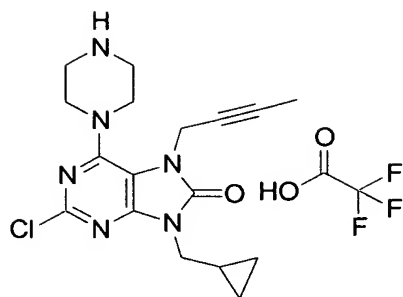


Using 4-chlorobutyronitrile (20  $\mu$ L) instead of the 2-(bromomethyl)benzonitrile in Example 29d, the title compound (5.80 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 29d.

MS *m/e* (ESI) 374(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 38

7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-cyclopropylmethyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

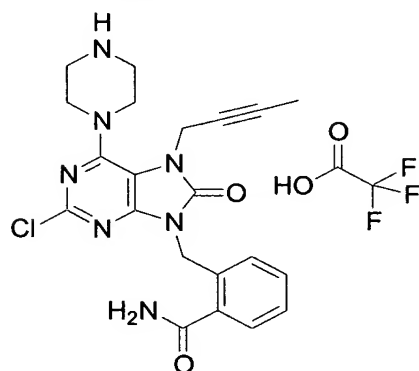


Using bromomethylcyclopropane (20  $\mu$ L) instead of the 2-(bromomethyl)benzonitrile in Example 29d, the title compound (0.83 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 29d.

5 MS  $m/e$  (ESI) 361(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 39

2-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzamide trifluoroacetic acid salt



10

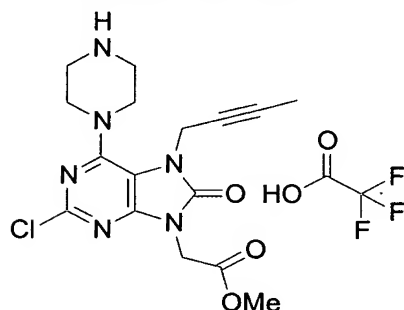
4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 29c) (8 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.5 mL), and then 2-bromomethylbenzonitrile (20  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (8 mg) were added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 48 hours.

15 Saturated aqueous ammonium chloride solution was then added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated. The residue was dissolved in methanol (0.25 mL) and tetrahydrofuran (0.25 mL), and then aqueous ammonia (0.5 mL) and 30% aqueous hydrogen peroxide (0.3 mL) were added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 12 hours, and the reaction solution was then concentrated.

20 The residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (1.15 mg). MS  $m/e$  (ESI) 440(M+H)<sup>+</sup>

Example 40

[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-yl]acetic acid methyl ester trifluoroacetic acid salt

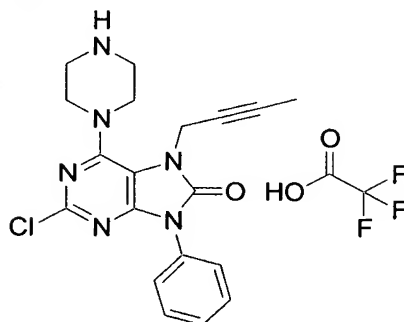


5

4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 29c) (8 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.5 mL), and then bromoacetonitrile (20  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (8 mg) were added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 18 hours. Saturated aqueous ammonium chloride solution was then added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, the residue was dissolved in methanol (0.5 mL), and then cesium carbonate (10 mg) was added to this solution. After stirring the reaction solution at 70°C for 18 hours, the reaction solution was concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (2.85 mg).  
MS *m/e* (ESI) 379(M+H)<sup>+</sup>

Example 41

7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-phenyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 29c) (8 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.3 mL).

Phenylboronic acid (10 mg), copper(II) acetate (5 mg), and pyridine (100  $\mu$ L) were then added to this solution. The reaction solution was stirred at 50°C for 18 hours, then saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (3.43 mg).

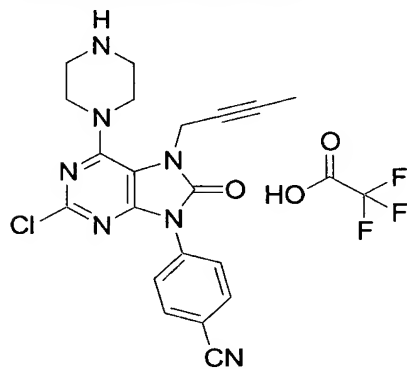
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.87 (t,  $J=2.0\text{Hz}$ , 3H), 3.52 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.83 (q,  $J=2.0\text{Hz}$ , 2H), 7.53-7.65 (m, 5H)

MS  $m/e$  (ESI) 383(M+H) $^+$

#### Example 42

4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-yl]benzonitrile trifluoroacetic acid salt

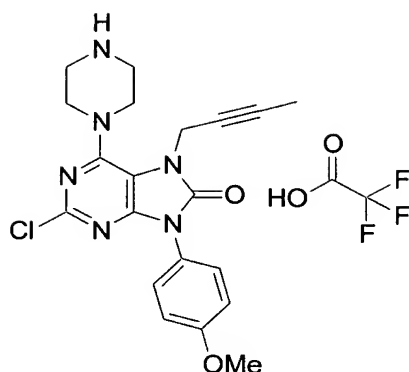


Using 4-cyanophenylboronic acid (10 mg) instead of the phenylboronic acid in Example 41, the title compound (1.57 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 408(M+H) $^+$

#### Example 43

7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-(4-methoxyphenyl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

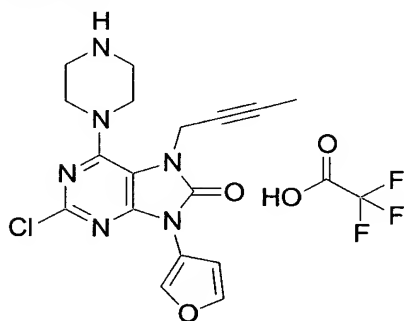


Using 4-methoxyphenylboronic acid (10 mg) instead of the phenylboronic acid in Example 41, the title compound (3.00 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 41.

5 MS  $m/e$  (ESI) 413(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 44

7-(2-Butynyl)-2-chloro-9-(furan-3-yl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



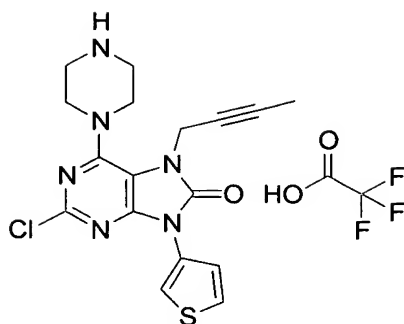
10

Using 3-furanboronic acid (10 mg) instead of the phenylboronic acid in Example 41, the title compound (1.23 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 373(M+H)<sup>+</sup>

#### 15 Example 45

7-(2-Butynyl)-2-chloro-6-(piperazin-1-yl)-9-(thiophen-3-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

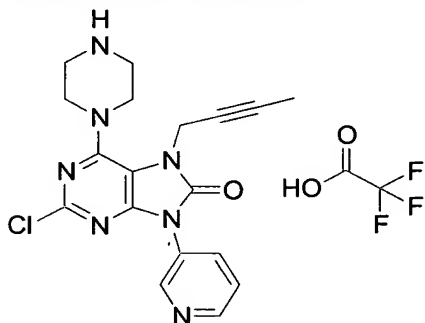


Using 3-thiopheneboronic acid (10 mg) instead of the phenylboronic acid in Example 41, the title compound (3.57 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 41.  
MS *m/e* (ESI) 389(M+H)<sup>+</sup>

5

#### Example 46

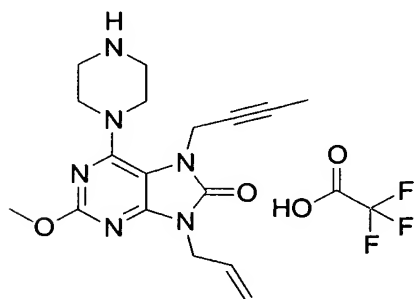
7-(2-Butynyl)-2-chloro-6-(piperazin-1-yl)-9-(pyridin-3-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



Using pyridine-3-boronic acid (10 mg) instead of the phenylboronic acid in Example 41, the title compound (3.44 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 41.  
MS *m/e* (ESI) 384(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 47

9-Allyl-7-(2-butynyl)-2-methoxy-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic



acid t-butyl ester (compound 29c) (8 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.3 mL). Allyl bromide (20  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (8 mg) were then added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 18 hours, then saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, the residue was dissolved in methanol (0.5 mL), and then cesium carbonate (10 mg) was added to this solution. After stirring the reaction solution at 70°C for 18 hours, the reaction solution was concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (4.72 mg).

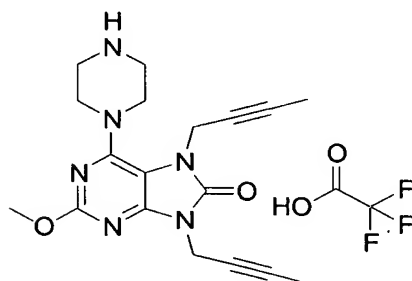
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

$\delta$  1.83 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.52 (dt, J=5.6, 1.6Hz, 2H), 4.71 (q, J=2.4Hz, 2H), 5.20 (dm, J=16.8Hz, 1H), 5.24 (dm, J=9.6Hz, 1H), 6.00 (ddt, J=16.8, 9.6, 5.6Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 343(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 48

7,9-Di-(2-butynyl)-2-methoxy-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

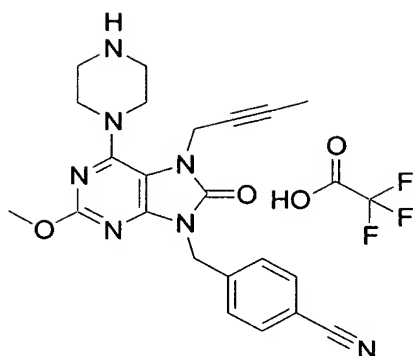


Using 1-bromo-2-butyne (20  $\mu$ L) instead of the allyl bromide in Example 47, the title compound (1.99 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 47.

MS *m/e* (ESI) 355(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 49

4-[7-(2-Butynyl)-2-methoxy-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetic acid salt



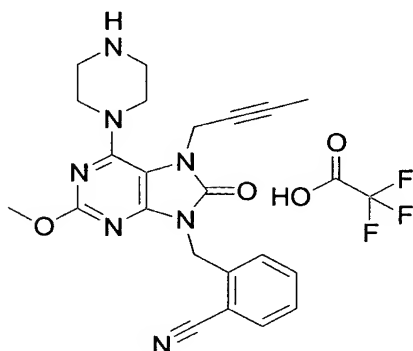
Using 4-cyano-benzylbromide (15 mg) instead of the allyl bromide in Example 47, the title compound (5.36 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 47.

MS *m/e* (ESI) 418(M+H)<sup>+</sup>

5

#### Example 50

2-[7-(2-Butynyl)-2-methoxy-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetic acid salt



Using 2-cyano-benzylbromide (15 mg) instead of the allyl bromide in Example 47, the title compound (5.51 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 47.

MS *m/e* (ESI) 418(M+H)<sup>+</sup>

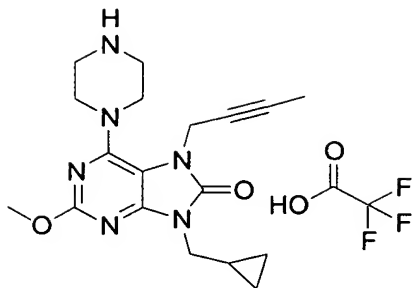
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.72 (q, J=2.4Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.46-7.81 (m, 4H)

15

#### Example 51

7-(2-Butynyl)-9-cyclopropylmethyl-2-methoxy-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

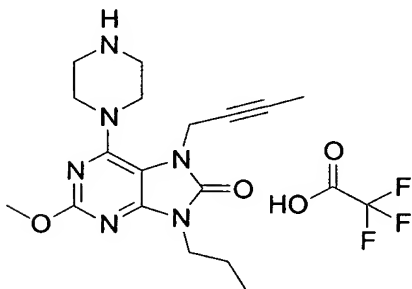


Using bromomethylcyclopropane (25  $\mu$ L) instead of the allyl bromide in Example 47, the title compound (2.46 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 47.  
MS  $m/e$  (ESI) 357(M+H)<sup>+</sup>

5

#### Example 52

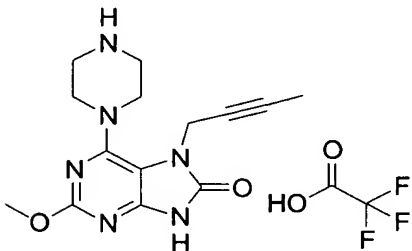
7-(2-Butynyl)-2-methoxy-6-(piperazin-1-yl)-9-propyl-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



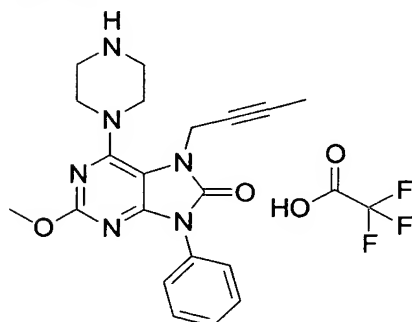
Using 1-iodopropane (25  $\mu$ L) instead of the allyl bromide in Example 47, the title compound (3.90 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 47.  
MS  $m/e$  (ESI) 345(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 53

7-(2-Butynyl)-2-methoxy-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



Using propargyl bromide (25  $\mu$ L) instead of the allyl bromide in Example 47, the title compound (2.63 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 47.  
MS  $m/e$  (ESI) 303(M+H)<sup>+</sup>

Example 547-(2-Butynyl)-2-methoxy-9-phenyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

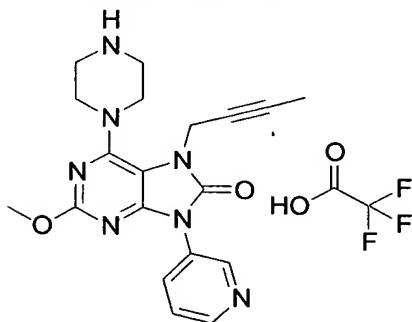
5

4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 29c) (10 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.3 mL). Phenylboronic acid (10 mg), copper(II) acetate (5 mg), and pyridine (100  $\mu$ L) were then added to this solution. The reaction solution was stirred at 40°C for 18 hours, then saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, the residue was dissolved in methanol (0.5 mL), and then cesium carbonate (10 mg) was added to the solution. The reaction solution was stirred at 70°C for 18 hours, and then concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid. This was then stirred at room temperature for five minutes, and concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (2.88 mg).

MS *m/e* (ESI) 379(M+H)<sup>+</sup>

10

15

Example 557-(2-Butynyl)-2-methoxy-6-(piperazin-1-yl)-9-(pyridin-3-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

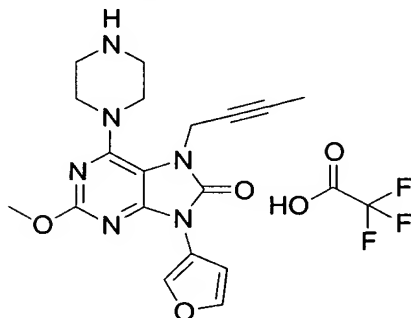
20

Using pyridine-3-boronic acid (10 mg) instead of the phenylboronic acid in Example 54, the title compound (2.29 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 54.

MS *m/e* (ESI) 380(M+H)<sup>+</sup>

Example 56

7-(2-Butynyl)-9-(furan-3-yl)-2-methoxy-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one  
trifluoroacetic acid salt

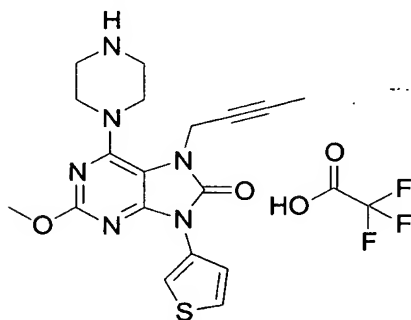


Using furan-3-boronic acid (10 mg) instead of the phenylboronic acid in Example 54, the title compound (2.19 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 54.

MS *m/e* (ESI) 369(M+H)<sup>+</sup>

Example 57

7-(2-Butynyl)-9-(thiophen-3-yl)-2-methoxy-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one  
trifluoroacetic acid salt

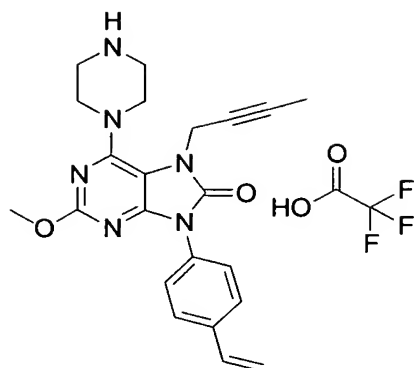


Using thiophene-3-boronic acid (10 mg) instead of the phenylboronic acid in Example 54, the title compound (3.18 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 54.

MS *m/e* (ESI) 385(M+H)<sup>+</sup>

Example 58

7-(2-Butynyl)-2-methoxy-6-(piperazin-1-yl)-9-(4-vinyl-phenyl)-7,9-dihydropurin-8-one  
trifluoroacetic acid salt

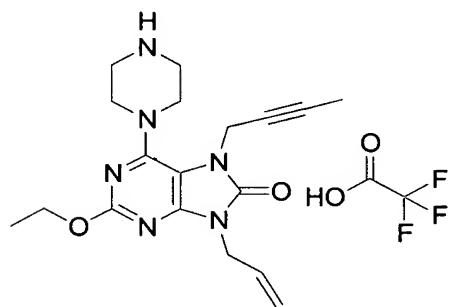


Using 4-vinylphenylboronic acid (10 mg) instead of the phenylboronic acid in Example 54, the title compound (3.12 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 54.  
MS *m/e* (ESI) 405(M+H)<sup>+</sup>

5

#### Example 59

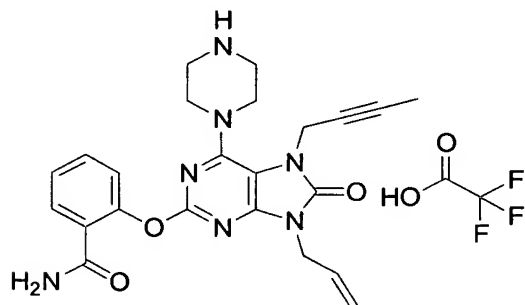
9-Allyl-7-(2-butynyl)-2-ethoxy-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 29c) (8 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.5 mL). Allyl bromide (20  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (8 mg) were then added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 12 hours, then saturated aqueous ammonium chloride solution was added. This reaction solution was then extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, the residue was dissolved in ethanol (0.5 mL), and then cesium carbonate (10 mg) was added to this solution. The reaction solution was stirred at 80°C for 14 hours, and then concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (4.21 mg).  
MS *m/e* (ESI) 356(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 60

2-[9-Allyl-7-(2-butynyl)-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetic acid salt

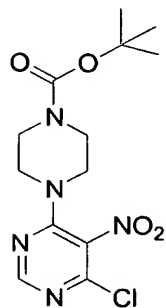


- 4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 29c) (8 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.5 mL). Allyl bromide (20  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (8 mg) were then added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 12 hours, then saturated aqueous ammonium chloride solution was added. This reaction solution was then extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidone (0.5 mL). Salicylamide (10 mg) and cesium carbonate (10 mg) were added to this solution. The reaction solution was stirred at 80°C for 14 hours and then concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (1.69 mg).
- MS  $m/e$  (ESI) 448(M+H)<sup>+</sup>

Example 61

7-(2-Butynyl)-6-(piperazin-1-yl)-9-(pyridin-3-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt  
61a)

- 4-(6-Chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



4,6-Dichloro-5-nitropyrimidine [CAS No. 4316-93-2] (2.0 g) was dissolved in acetonitrile (30 mL), and then piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (1.92 g) and triethylamine (2.1 mL) were added to this solution. The reaction solution was stirred at room

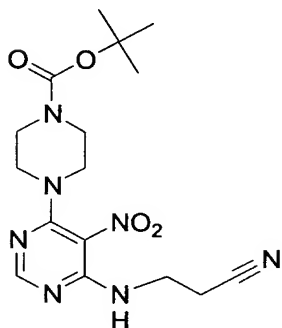
temperature for 14 hours, and then water (30 mL) was added. The reaction solution was stirred at room temperature for 30 minutes, and then the precipitate was collected by filtration. The obtained solid was washed with water and hexane to give the title compound (2.94 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

5  $\delta$  1.48 (s, 9H) 3.54-3.61 (m, 8H) 8.39 (s, 1H)

61b)

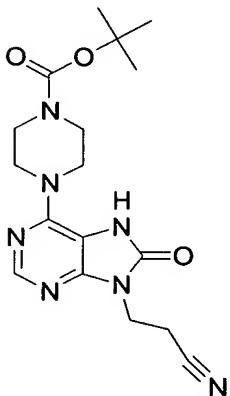
4-[6-(2-Cyano-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



10 4-(6-Chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (3.0 g) was dissolved in acetonitrile (30 mL), and then 3-aminopropionitrile (0.71 mL) and triethylamine (1.58 mL) were added to this solution. After stirring the reaction solution at room temperature for 14 hours, water (60 mL) was added. The reaction solution was stirred at room temperature for 30 minutes, and then the precipitate was collected by filtration. The obtained  
15 yellow solid was washed with water and hexane to give the title compound (1.97 g).

61c)

4-[9-(2-Cyano-ethyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



20 4-[6-(2-Cyano-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (1.0 g) was dissolved in tetrahydrofuran (12 mL), and then 10% palladium on carbon



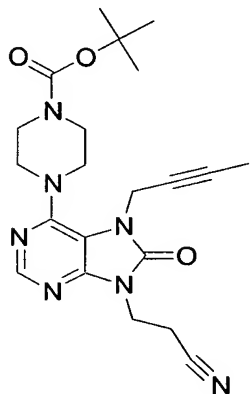
powder (wet type) (200 mg) was added to this solution. The reaction solution was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature for 20 hours. Insoluble substances were then removed by filtration, and the obtained filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in acetonitrile (30 mL), and then N,N'-disuccinimidyl carbonate (1.13 g) was added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for five hours, then 40 mL of water was added. This reaction solution was then concentrated under reduced pressure to 40 mL. The precipitate was collected by filtration. The obtained solid was washed with water and hexane to give the title compound (623 mg). A portion of the obtained compound was purified by silica gel column chromatography for use in NMR analysis.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.51 (s, 9H), 2.97 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 4.25 (t, J=6.8Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 10.90 (br.s, 1H)

61d)

4-[7-(2-Butynyl)-9-(2-cyano-ethyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



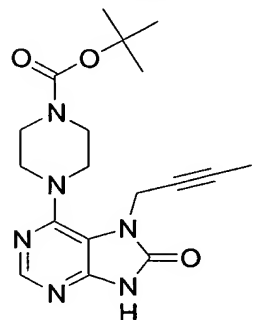
4-[9-(2-Cyano-ethyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (623 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10 mL). Potassium carbonate (300 mg) and 1-bromo-2-butyne (0.18 mL) were then added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 19 hours, then water (20 mL) and 1 N hydrochloric acid (5 mL) were added. This was then twice extracted with ethyl acetate, and the obtained organic layer was washed with water and saturated brine. The resulting organic layer was dried over magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give the title compound (484 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.51 (s, 9H), 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H), 2.96 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 4.27 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H), 8.37 (s, 1H)

61e)

4-[7-(2-Butynyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



5 4-[7-(2-Butynyl)-9-(2-cyano-ethyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (1.22 g) was dissolved in ethanol (20 mL). Sodium hydride (60%, in oil) (344 mg) was then added slowly to this solution. After stirring the reaction solution at room temperature for 72 hours, water (50 mL) and 1 N hydrochloric acid (10 mL) were added to the reaction solution, and this was extracted using ethyl acetate. The obtained organic layer

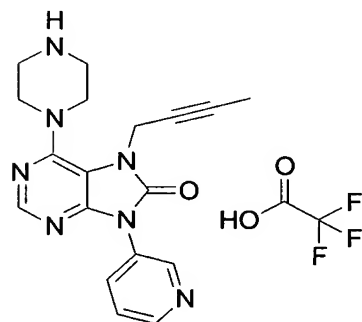
10 was washed with water and saturated brine. The obtained organic layer was then dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give the title compound (1.25 g). <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.51 (s, 9H), 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 4.70 (q, J=2.4Hz, 2H), 8.38 (s, 1H)

15

61f)

7-(2-Butynyl)-6-(piperazin-1-yl)-9-(pyridin-3-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

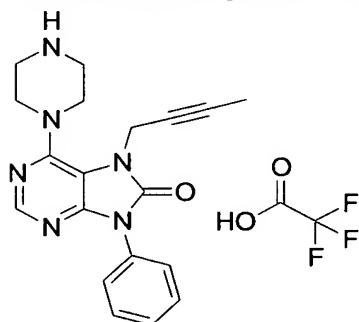


20 4-[7-(2-Butynyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (12 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.5 mL). Pyridine-3-boronic acid (10 mg), copper(II) acetate (5 mg), and pyridine (50 μL) were then added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 120 hours, and then water was added. This reaction solution was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution was

then stirred at room temperature for five minutes, and concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (6.71 mg). MS *m/e* (ESI) 350(M+H)<sup>+</sup>

5 Example 62

7-(2-Butynyl)-9-phenyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

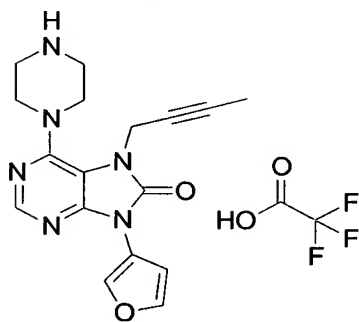


Using phenylboronic acid (10 mg) instead of the pyridine-3-boronic acid in Example 61f, the title compound (6.94 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 61f.

10 MS *m/e* (ESI) 349(M+H)<sup>+</sup>

Example 63

7-(2-Butynyl)-9-(furan-3-yl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

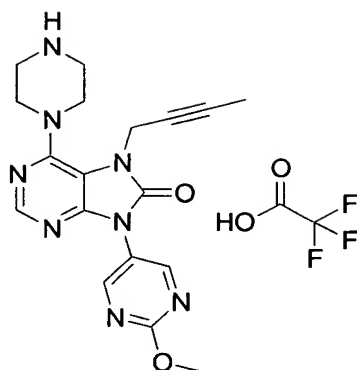


15 Using furan-3-boronic acid (10 mg) instead of the pyridine-3-boronic acid in Example 61f, the title compound (1.28 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 61f, but at a reaction temperature of 50°C.

MS *m/e* (ESI) 339(M+H)<sup>+</sup>

20 Example 64

7-(2-Butynyl)-9-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



Using 2-methoxy-5-pyrimidineboronic acid (10 mg) instead of the pyridine-3-boronic acid in Example 61f, the title compound (2.52 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 61f, but at a reaction temperature of 50°C and over a reaction time of 48 hours.

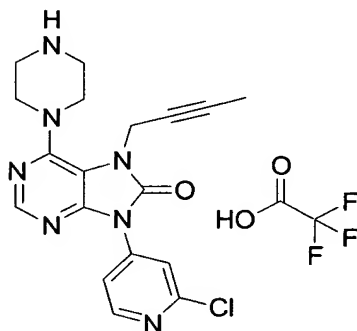
5 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.87 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.53 (m, 4H) 3.70 (m, 4H) 4.13 (s, 3H) 4.87 (q, J=2.0Hz, 2H) 8.45 (s, 1H) 8.95 (s, 2H)

MS *m/e* (ESI) 381(M+H)<sup>+</sup>

10 Example 65

7-(2-Butynyl)-9-(2-chloro-pyridin-4-yl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



Using 2-chloropyridine-4-boronic acid (10 mg) instead of the pyridine-3-boronic acid in Example 61f, the title compound (4.48 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 61f, but at a reaction temperature of 90°C and over a reaction time of 48 hours.

15 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.86 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.53 (m, 4H) 3.69 (m, 4H) 4.86 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.19 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H) 8.27 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.54 (d, J=5.6Hz, 1H)

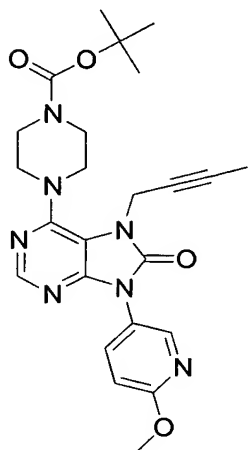
20 MS *m/e* (ESI) 384(M+H)<sup>+</sup>

Example 66

7-(2-Butynyl)-9-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one  
trifluoroacetic acid salt

66a)

4-[7-(2-Butynyl)-9-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



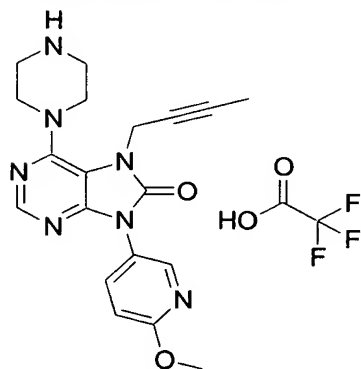
Using 5-methoxy-2-aminopyridine instead of the 3-aminopropionitrile in Example 61b, the title compound was obtained by treatment similar to that of Examples 61b-d.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H), 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.78 (q, J=2.4Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.8Hz, 1H)

66b)

7-(2-Butynyl)-9-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one  
 trifluoroacetic acid salt



4-[7-(2-Butynyl)-9-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (60 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title

compound (48.25 mg).

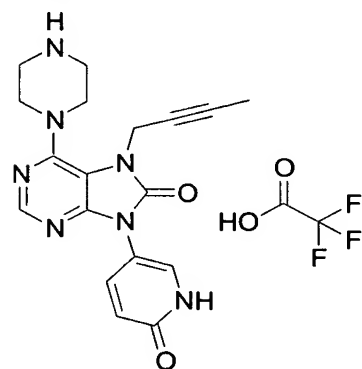
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.53 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.86 (q, J=2.4Hz, 2H), 7.00 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.8, 0.8Hz, 1H)

5 MS *m/e* (ESI) 380(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 67

7-(2-Butynyl)-9-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



10

4-[7-(2-Butynyl)-9-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 66a) (40 mg) was dissolved in ethanol (0.2 mL), and then 4 N hydrochloric acid/dioxane (0.2 mL) was added to this solution. The reaction solution was stirred at 90°C overnight, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (17.58 mg).

15

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.86 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 4.84 (q, J=2.4Hz, 2H), 6.70 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 2H), 8.43 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 366(M+H)<sup>+</sup>

20

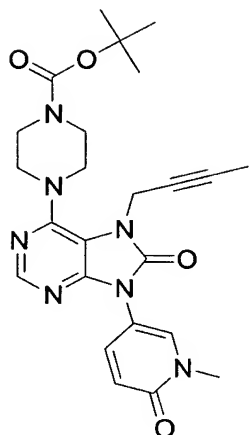
#### Example 68

7-(2-Butynyl)-9-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid

68a)

25

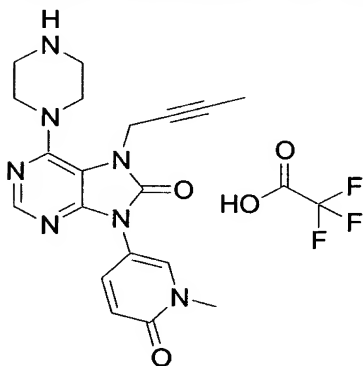
4-[7-(2-Butynyl)-9-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



Using 5-amino-1-methyl-1H-pyridin-2-one instead of the 3-aminopropionitrile in Example 61b, the title compound was obtained by treatment similar to that of Examples 61b-d.

5 68b)

7-(2-Butynyl)-9-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



10 4-[7-(2-Butynyl)-9-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (15 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid, and this reaction solution was stirred at room temperature for five minutes and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (10.52 mg).

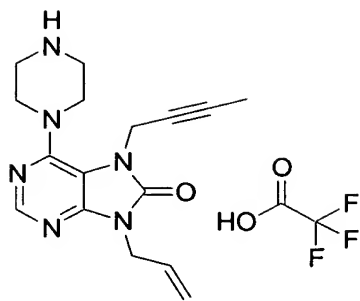
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

15 δ 1.88 (t, J=2.4Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 4.72 (q, J=2.4Hz, 2H), 6.70 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.77 (dd, J=9.6, 2.8Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.43 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 380(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 69

20 9-Allyl-7-(2-butynyl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

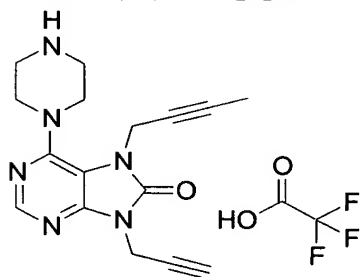


4-[7-(2-Butynyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 61e) (15 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (0.5 mL), and then allyl bromide (25  $\mu$ L) and anhydrous potassium carbonate (10 mg) were added to this solution.

- 5 After stirring the reaction solution at room temperature for 14 hours, water was added to the reaction solution, and this was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution was then stirred at room temperature for five minutes and concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (8.00 mg).
- 10 MS *m/e* (ESI) 313(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 70

7-(2-Butynyl)-6-(piperazin-1-yl)-9-(2-propynyl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

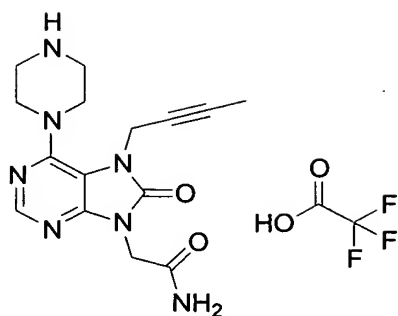


- 15 Using propargyl bromide (25  $\mu$ L) instead of the allyl bromide in Example 69, the title compound (3.71 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 69.
- MS *m/e* (ESI) 311(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 71

- 20 2-[7-(2-Butynyl)-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-yl]acetamide trifluoroacetic acid salt





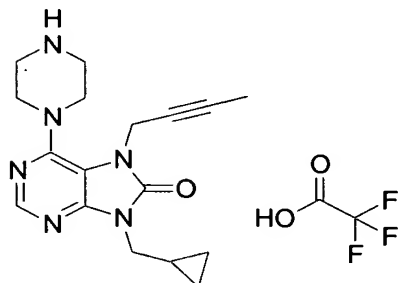
Using 2-bromoacetamide (20 mg) instead of the allyl bromide in Example 69, the title compound (7.55 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 69.

MS *m/e* (ESI) 330(M+H)<sup>+</sup>

5

#### Example 72

7-(2-Butynyl)-9-cyclopropylmethyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

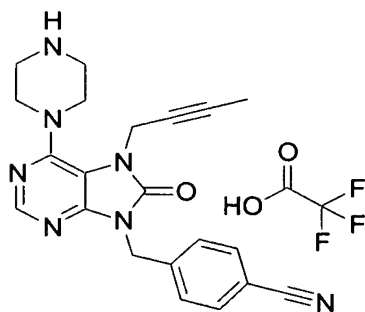


Using bromomethylcyclopropane (25  $\mu$ L) instead of the allyl bromide in Example 69, the title compound (7.28 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 69.

MS *m/e* (ESI) 327(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 73

4-[7-(2-Butynyl)-8-oxo-6-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetic acid salt



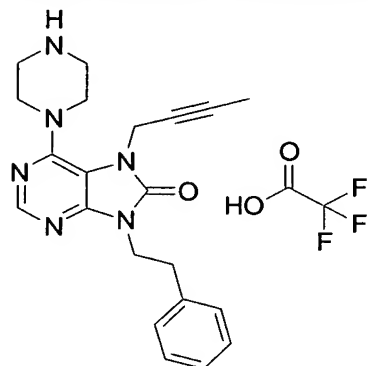
Using 4-cyano-benzylbromide (20 mg) instead of the allyl bromide in Example 69, the

title compound (9.56 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 69.

MS *m/e* (ESI) 388(M+H)<sup>+</sup>

#### Example 74

##### 5 7-(2-Butynyl)-9-phenethyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



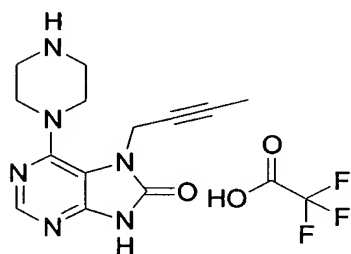
Using phenethylbromide (25  $\mu$ L) instead of the allyl bromide in Example 69, the title compound (7.14 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 69

MS *m/e* (ESI) 377(M+H)<sup>+</sup>

10

#### Example 75

##### 7-(2-Butynyl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



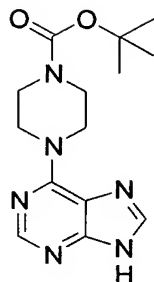
4-[7-(2-Butynyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 61e) (12 mg) was dissolved in trifluoroacetic acid. This reaction solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (8.86 mg). MS *m/e* (ESI) 273(M+H)<sup>+</sup>

#### 20 Example 76

##### 7-(2-Butynyl)-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt

76a)

4-(9H-purin-6-yl)-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



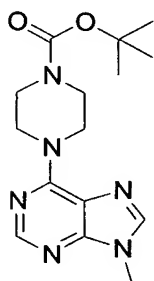
To a solution of 6-chloropurine [CAS No. 87-42-3] (7.73 g) in ethanol (100 mL), diisopropylethylamine (26.1 mL) and piperazine-1-carboxylic acid t-butylester (11.16 g) were added, and this was heated under reflux for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was suspended in water (200 mL). The precipitate was collected by filtration, and then washed twice with 50 mL of water and twice with 50 mL of t-butyl methyl ether to give the title compound (13.99 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H), 3.58-3.62 (m, 4H), 4.29-4.37 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)

76b)

4-(9-Methyl-9H-purin-6-yl)-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



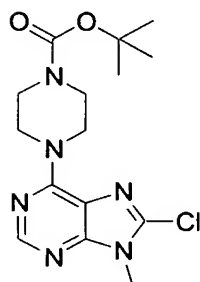
Potassium carbonate (1.52 g) and methyl iodide (0.94 mL) were added to a solution of 4-(9H-purin-6-yl)-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (3.04 g) in N,N-dimethylformamide (100 mL), and this was stirred at room temperature for 16 hours. Ethyl acetate (300 mL) and water (100 mL) were added, the organic layer was washed twice with 100 mL of water and then once with 100 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound (2.70 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H), 3.56-3.61 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.26-4.34 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)

76c)

## 4-(8-Chloro-9-methyl-9H-purin-6-yl)-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



N-chlorosuccinimide (1.25 g) was added to a solution of

4-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (2.70 g) in

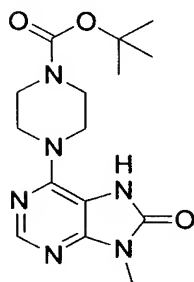
- 5 N,N-dimethylformamide (30 mL), and this was stirred at room temperature for 20 hours. Ethyl acetate (200 mL) and water (50 mL) were added, the organic layer was washed twice with 50 mL of water and then once with 50 mL of saturated aqueous solution of sodium chloride, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was filtered and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography, and the ethyl
- 10 acetate:hexane 4:1 fraction gave the title compound (1.97 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H), 3.56-3.60 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 4.18-4.25 (m, 4H), 8.34 (s, 1H)

76d)

- 15 4-(9-Methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



Sodium acetate (0.168 g) and sodium bicarbonate (0.100 g) were added to a solution of 4-(8-chloro-9-methyl-9H-purin-6-yl)-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.353 g) in dimethylsulfoxide (5 mL). This was then heated at 135°C for 64 hours. The reaction solution

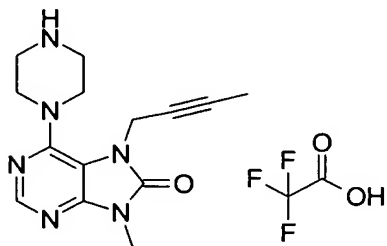
20 was filtered, and was directly loaded onto a column for purification by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (0.179 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H), 3.47(s, 3H), 3.58-3.62 (m, 4H), 3.72-3.77 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 10.87-10.92 (br.s, 1H)

76e)

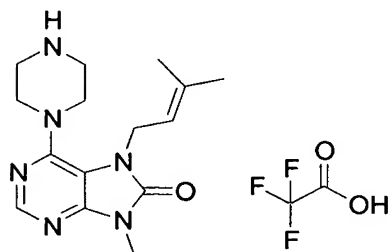
7-(2-Butynyl)-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid



- 5 Potassium carbonate (6 mg) and 1-bromo-2-butyne (4  $\mu$ L) were added to a solution of 4-(9-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl)-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (10 mg) in N,N-dimethylformamide (0.5 mL). This was stirred at room temperature for 15 hours. Ethyl acetate (1 mL) and water (1 mL) were added, and the organic layer was concentrated. The residue was dissolved in dichloromethane (0.5 mL) and trifluoroacetic acid (0.5 mL). This
- 10 was stirred for two hours, and the solvent was then removed. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (0.0012 g). MS *m/e* (ESI) 287.20 (M+H)<sup>+</sup>

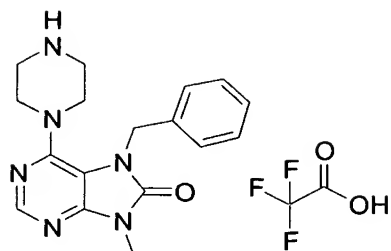
Example 77

- 15 9-Methyl-7-(3-methyl-2-butenyl)-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



- Using 1-bromo-3-methyl-2-butene (5  $\mu$ L) instead of the 1-bromo-2-butyne in Example 76e, the title compound (4.3 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 76e.
- 20 MS *m/e* (ESI) 303.26 (M+H)<sup>+</sup>

Example 787-Benzyl-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-one trifluoroacetic acid salt



Using benzyl bromide (5  $\mu$ L) instead of the 1-bromo-2-butyne in Example 76e, the title compound (4.8 mg) was obtained by treatment similar to that of Example 76e.

MS  $m/e$  (ESI) 325.23 (M+H)<sup>+</sup>

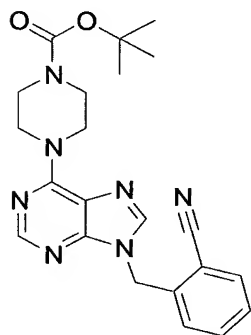
5

#### Example 79

2-[7-(2-Butynyl)-8-oxo-6-piperazin-1-yl-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzonitrile  
trifluoroacetic acid salt

79a)

10 4-[9-(2-Cyanobenzyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



Potassium carbonate (0.76 g) and (2-bromomethyl)benzonitrile (1.08 g) were added to a solution of 4-(9H-purin-6-yl)-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 76a) (1.52 g) in N,N-dimethylformamide (100 mL). This was then stirred at room temperature for 16 hours.

15 Ethyl acetate (500 mL) and water (500 mL) were added to the reaction solution, and this was filtered. The organic layer was washed twice with 200 mL of water and then once with 200 mL of saturated aqueous sodium chloride solution. The solid collected by filtration was dissolved in dichloromethane (500 mL). This solution was then washed sequentially with 5% aqueous solution of sodium bicarbonate (200 mL) and water (200 mL), combined with the ethyl acetate  
 20 organic layer, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was filtered, concentrated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from toluene to give the title compound (2.04 g).

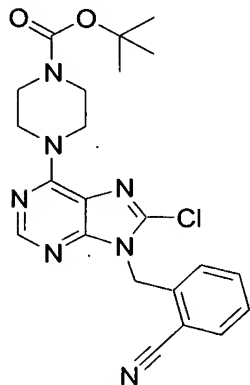
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H), 3.53-3.61 (m, 4H), 4.04-4.15 (br.s, 4H), 5.58 (s, 2H), 7.37 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.42 (t,

J=7.5Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)

79b)

4-[8-Chloro-9-(2-cyanobenzyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



5

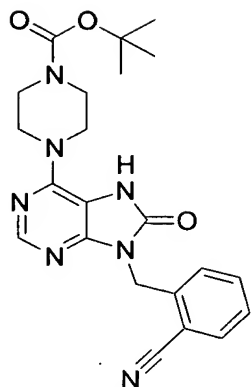
4-[9-(2-Cyanobenzyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.419 g) was suspended in N,N-dimethylformamide (80 mL), and then N-chlorosuccinimide (0.160 g) was added. This was stirred at room temperature for 72 hours. N-chlorosuccinimide (0.160 g) was added again, and this was then heated at 60°C for 18 hours. Ethyl acetate (200 mL) and water (100 mL) were then added, and the organic layer was washed twice with 50 mL of water and then once with 5 mL of saturated aqueous sodium chloride solution. This was then dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel chromatography. The dichloromethane:ethyl acetate 7:3 fraction gave the title compound (0.100 g).

15 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H), 3.53-3.60 (m, 4H), 4.18-4.27 (br.s, 4H), 5.62 (s, 2H), 6.99 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.31 (s, 1H)

79c)

20 4-[9-(2-Cyanobenzyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



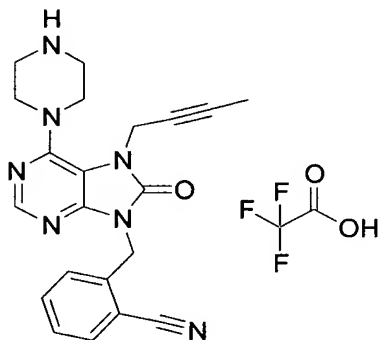
Sodium acetate (0.168 g) and sodium bicarbonate (0.100 g) were added to a solution of 4-[8-chloro-9-(2-cyanobenzyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.100 g) in dimethylsulfoxide (3 mL). This was then heated at 135°C for 45 hours. The reaction solution was filtered, and then directly loaded onto a column for purification by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (0.044 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.50 (s, 9H), 3.53-3.57 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 7.38 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.87 (s, 1H)

79d)

2-[7-(2-Butynyl-8-oxo-6-piperazin-1-yl-7,8-dihydropurin-9-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetic acid salt



Potassium carbonate (0.017 g) and 1-bromo-2-butyne (0.011 mL) were added to a solution of 4-[9-(2-cyanobenzyl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-6-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.044 g) in N,N-dimethylformamide (3 mL). This was then stirred at room temperature for 72 hours. Ethyl acetate (10 mL) and water (10 mL) were added, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (3 mL) and trifluoroacetic acid (3 mL) was added. This was stirred for 2 hours, toluene (10 mL) was added, and this was



then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (0.0162 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.80 (s, 3H), 3.30-3.45 (br.s, 4H), 3.63-3.75 (br.s, 4H), 4.70 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.39 (s, 1H)

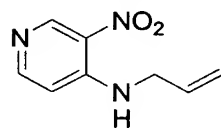
MS *m/e* (ESI) 388.18 (M+H)<sup>+</sup>

### Example 80

2-(3-Benzyl-2-oxo-4-piperazin-1-yl-2,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-1-ylmethyl)benzonitrile

80a)

Allyl-(3-nitropyridin-4-yl)amine



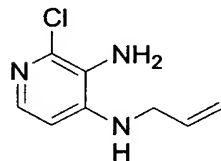
Allyl amine (40 mL) was added to a solution of 4-ethoxy-3-nitropyridine hydrochloride [CAS No. 94602-04-7] (18.0 g) in ethanol (400 mL), and this was heated under reflux for eight hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography. The fraction eluted by ethyl acetate-hexane (1:1) gave the title compound (13.6 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 4.00 (m, 2H), 5.29-5.35 (m, 2H), 5.87-5.98 (m, 1H), 6.63 (d, J=6.5Hz, 1H), 8.30 (d, J=6.5Hz, 1H), 8.31 (br.s, 1H), 9.23 (s, 1H)

80b)

N<sup>4</sup>-Allyl-2-chloropyridin-3,4-diamine



35% Hydrochloric acid (55 mL) was added to allyl(3-nitropyridin-4-yl) amine (3.02 g) and this was heated to 90°C. Tin chloride (19.1 g) was added, and this was reacted at 90°C for 30 minutes. The reaction solution was cooled on iced water, and 250 mL of iced water was added. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then a saturated solution of ammonia-methanol (250 mL) was added, and this was stirred for 20 hours. Ethyl acetate (750 mL) was then added, and this was filtered through celite, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and the

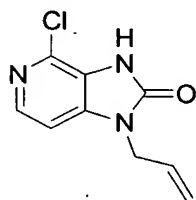
fraction eluted by ethyl acetate-hexane (1:1) gave the title compound (2.88 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.29-3.58 (br.s, 2H), 3.84 (d, J=6.3Hz, 2H), 4.26-4.37 (br.s, 1H), 5.24 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.29 (d, J=16.0Hz, 1H), 5.85-5.98 (ddt, J=16.0, 11.0, 6.3Hz, 1H), 6.43 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=6.5Hz, 1H)

80c)

1-Allyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one



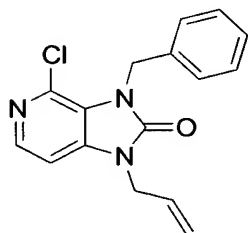
A solution of N,N'-disuccinimidyl carbonate (4.46 g) in acetonitrile (400 mL) was added to a solution of N<sup>4</sup>-allyl-2-chloropyridine-3,4-diamine (2.88 g) in acetonitrile. This was then heated under reflux for 70 hours. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate (500 mL) and water (300 mL). The organic layer was then washed twice with 100 mL of 1 N hydrochloric acid and then once with 100 mL of saturated aqueous sodium chloride solution. This was then dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and the fraction eluted by ethyl acetate-dichloromethane (1:1) gave the title compound (2.30 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 4.51 (d, J=5.7Hz, 2H), 5.25 (d, J=16.0Hz, 1H), 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H), 5.85-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H), 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.99 (br.s, 1H)

80d)

1-Allyl-3-benzyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one



Potassium carbonate (0.76 g) and benzylbromide (0.94 g) were added to a solution of 1-allyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one (1.05 g) in N,N-dimethylformamide (50 mL). This was stirred at room temperature for 14 hours. Water (300 mL) and ethyl

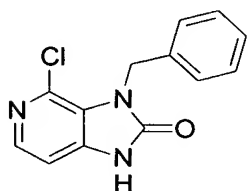
acetate (300 mL) were added, and the organic layer was washed three times with 100 mL of water and then once with 100 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, then was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give the title compound (1.57 g).

5 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 4.56 (d, J=5.7Hz, 2H), 5.23 (d, J=16.0Hz, 1H), 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.85-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H), 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 5H), 8.08 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.99 (br.s, 1H)

10 80e)

3-Benzyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one



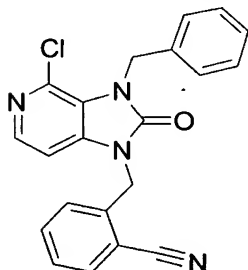
Water (1.5 mL), 4-methylmorpholin-N-oxide (1.06 g), 2% aqueous osmic acid solution (3 mL), and a solution of sodium periodate (1.94 g) in water (6 mL) were added to a solution of 1-allyl-3-benzyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one (0.75 g) in 1,4-dioxane (15 mL). This was then heated at 60°C for 18 hours. Water (200 mL) was added, and this was extracted with ethyl acetate (100 mL). The obtained organic layer was washed twice with 50 mL of water and then once with 50 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and the fraction eluted by ethyl acetate-hexane (1:1) gave the title compound (0.38 g).

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 5.44 (s, 2H), 7.01 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 8.08 (d, J=6.5Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)

25 80f)

2-(3-Benzyl-4-chloro-2-oxo-2,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-1-ylmethyl)benzonitrile



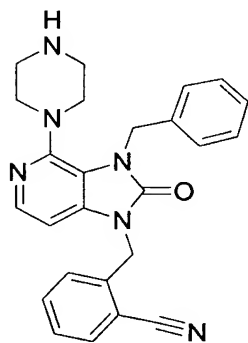
Potassium carbonate (0.152 g) and (2-bromomethyl)benzonitrile (0.216 g) were added to a solution of 3-benzyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one (0.259 g) in N,N-dimethylformamide (5 mL). This was stirred at room temperature for 16 hours. Ethyl acetate (60 mL) and water (30 mL) were added, and the organic layer was washed twice with 30 mL of water and once with 30 mL of saturated aqueous sodium chloride solution. This was then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was filtered and concentrated under reduced pressure, and the residue was then purified by silica gel chromatography. The ethyl acetate:hexane 3:2 fraction gave the title compound (0.364 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5.35 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.96 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.41 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.6Hz, 1H)

80g)

2-(3-Benzyl-2-oxo-4-piperazin-1-yl-2,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-1-ylmethyl)benzonitrile



Under a nitrogen atmosphere,

2-(3-benzyl-4-chloro-2-oxo-2,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-1-ylmethyl)benzonitrile (0.364 g) and piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.543 g) were heated at 170°C for 12 hours. The residue was cooled, and then purified by silica gel chromatography using amine-treated silica.

The fraction eluted by ethyl acetate:hexane 4:1 to ethyl acetate:methanol 98:2 gave the title compound (0.150 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

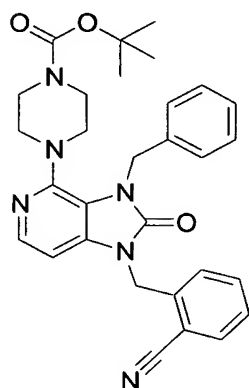
2.96-3.00 (m, 4H), 3.01-3.06 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.74 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 6H), 7.39 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.6Hz, 1H)

### Example 81

2-[3-Benzyl-1-(2-cyanobenzyl)-2-oxo-4-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-7-yloxy]-benzamide trifluoroacetic acid salt

81a)

4-[3-Benzyl-1-(2-cyanobenzyl)-2-oxo-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



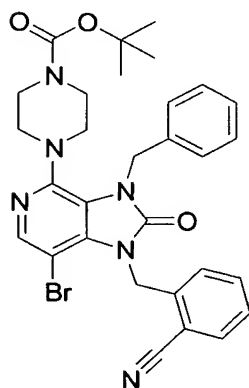
Di-t-butyl dicarbonate (0.094 g) and triethylamine (0.050 mL) were added to a solution of 2-(3-benzyl-2-oxo-4-piperazin-1-yl-2,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-1-ylmethyl)benzonitrile (compound 80g) (0.146 g) in dichloromethane (10 mL). This was stirred at room temperature for 15 hours. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography. The hexane:ethyl acetate 7:3 fraction gave the title compound (0.121 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.46 (s, 9H), 2.95-3.00 (m, 4H), 3.41-3.53 (br.s, 4H), 5.30 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.78 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 5H), 7.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.6Hz, 1H)

81b)

4-[3-Benzyl-7-bromo-1-(2-cyanobenzyl)-2-oxo-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



Sodium bicarbonate (0.029 g) and N-bromosuccinimide (0.044 g) were added to a

solution of

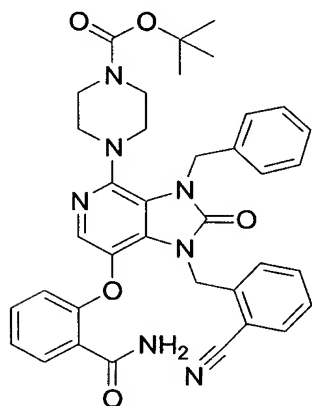
4-[3-benzyl-1-(2-cyanobenzyl)-2-oxo-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.121 g) in acetonitrile (5 mL). This was then stirred at room temperature for 15 hours. Ethyl acetate (100 mL) and water (50 mL) were added, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography, and the hexane:ethyl acetate 7:3 fraction gave the title compound (0.148 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.46 (s, 9H), 2.97-3.01 (m, 4H), 3.28-3.69 (br.s, 4H), 5.42 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.75 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 5H), 7.36 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.03 (s, 1H)

81c)

4-[3-Benzyl-7-(2-carbamoylphenoxy)-1-(2-cyanobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



Salicylamide (0.056 g), cesium carbonate (0.130 g),

2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedione (0.005 mL), and copper(I) chloride (0.010 g) were added to a solution of

4-[3-benzyl-7-bromo-1-(2-cyanobenzyl)-2-oxo-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.123 g) in 1-methyl-2-pyrrolidone (2 mL). This was then heated at 130°C for 22 hours under a nitrogen atmosphere. The reaction solution was cooled, t-butyl methyl ether was added, and this was filtered through celite. The celite was washed with ethyl acetate (25 mL), and the organic layers were combined, and then washed sequentially with 2 N hydrochloric acid (10 mL), 0.5 N hydrochloric acid (10 mL), 1 N aqueous sodium hydroxide solution (10 mL), and saturated aqueous sodium chloride solution (10 mL). This was then dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title

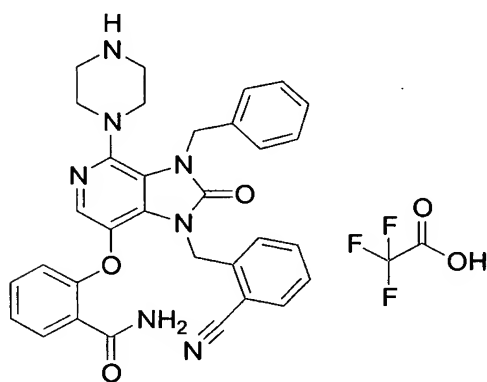
compound (0.023 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

1.46 (s, 9H), 2.99-3.07 (br.s, 4H), 3.27-3.55 (br.s, 4H), 5.43 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.75 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 7.26-7.35 (m, 6H), 7.39 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (s, 1H), 8.53 (br.s, 1H)

81d)

2-[3-Benzyl-1-(2-cyanobenzyl)-2-oxo-4-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-7-yl]benzamide trifluoroacetic acid salt



4-[3-Benzyl-7-(2-carbamoylphenoxy)-1-(2-cyanobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.023 g) was dissolved in dichloromethane and trifluoroacetic acid (1 mL). After stirring this at room temperature for two hours, then toluene (5 mL) was added, and this was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (0.016 g).

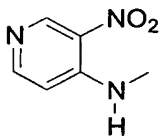
MS  $m/e$  (ESI) 560.15 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

### Example 82

3-(2-Butynyl-1-methyl-4-piperazin-1-yl)-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one

82a)

Methyl-(3-nitro-pyridin-4-yl)amine



4-Ethoxy-3-nitropyridine (10.0 g) was dissolved in a 40% methanol solution of methyl amine (100 mL), and this was heated at 80°C for 60 hours. The solution was cooled, ethyl acetate (500 mL) was added, and the organic layer was washed twice with 300 mL of water and

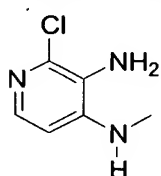
once with 300 mL of saturated aqueous sodium chloride solution. This was then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solution was filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound (7.00 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

- 5 3.06 (d, J=4.3Hz, 3H), 6.72 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.11-8.21 (br.s, 1H), 8.23 (d, J=5.6Hz, 1H), 9.22 (s, 1H)

82b)

2-Chloro-N\*4\*-methylpyridine-3,4-diamine



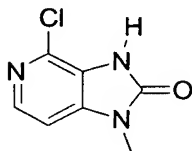
- 10 A solution of methyl-(3-nitro-pyridin-4-yl)amine (7.00 g) in concentrated hydrochloric acid (150 mL) was heated to 90°C. Tin(II) chloride dihydrate (52.2 g) was then added, and this was heated at 90°C for 30 minutes. The reaction solution was cooled to 0°C, iced water (700 mL) was added, and this was stirred for 30 minutes. The solution was concentrated under reduced pressure, and then ammonia-saturated methanol solution (700 mL) was added to the residue, and this was stirred at 5°C for 15 hours. The solvent was removed by concentration under reduced pressure. The residue was suspended in ethyl acetate (500 mL), and this was filtered through celite. The celite and the suspended material were washed five times with 250 mL of ethyl acetate, then the organic layers were combined, and this was concentrated under reduced pressure to give the title compound (7.22 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

2.91 (d, J=4.5Hz, 3H), 3.31-3.50 (br.s, 2H), 4.16-4.23 (br.s, 1H), 6.40 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=5.8Hz, 1H)

25 82c)

4-Chloro-1-methyl-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one



- 30 N,N'-disuccinimidyl carbonate (3.035 g) was added to a solution of 2-chloro-N\*4\*-methylpyridine-3,4-diamine (1.38 g) in acetonitrile (300 mL). The solution was stirred at room temperature for 48 hours, then additional N,N'-disuccinimidyl carbonate (3.035



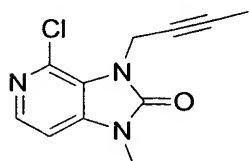
g) was added, and this was heated at 50°C for eight hours. The solvent was removed by concentration under reduced pressure, water (500 mL) was added, and this was extracted four times with dichloromethane (200 mL). The organic layers were combined and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography, and the dichloromethane:ethyl acetate 1:1 fraction gave the title compound (1.038 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

3.45 (s, 3H), 6.90 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.12 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.52-8.59 (s, 1H)

82d)

10 3-(2-Butynyl)-4-chloro-1-methyl-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one



Potassium carbonate (1.17 g) and 1-bromo-2-butyne (0.742 mL) were added to a solution of 4-chloro-1-methyl-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one in N,N-dimethylformamide (50 mL). This was then stirred at room temperature for 16 hours.

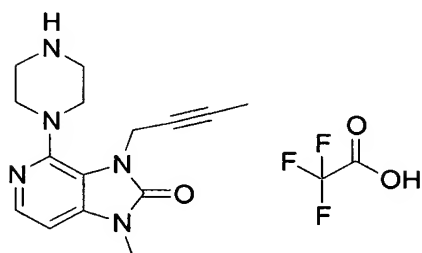
15 Ethyl acetate (300 mL) and water (200 mL) were added, and the organic layer was washed twice with 200 mL of water and then once with 200 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, then was dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was filtered and concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography. The ethyl acetate:hexane 3:2 fraction gave the title compound (0.980 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.79 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H), 6.90 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.11 (d, J=5.7Hz, 1H)

82e)

25 3-(2-Butynyl)-1-methyl-4-piperazin-1-yl-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one



3-(2-butynyl)-4-chloro-1-methyl-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one (0.041 g) and piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.200 g) were heated at 175°C for four hours under

nitrogen atmosphere. Additional piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.200 g) was then added, and this was heated at 175°C for 16 hours. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (0.032 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

5 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.92 (q, J=2.4Hz, 2H), 7.33 (d, J=5.7Hz 1H), 8.20 (d, J=5.7Hz, 1H)

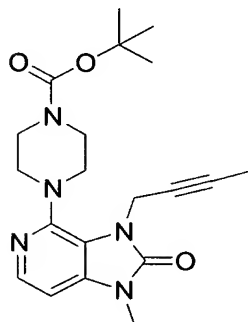
MS *m/e* (ESI) 286.17 (M+H)<sup>+</sup>

### Example 83

10 2-[3-(2-Butynyl)-1-methyl-2-oxo-4-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-7-yloxy]-benzamide trifluoroacetic acid salt

83a)

4-[3-(2-Butynyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



15

A solution of 3-(2-butynyl)-4-chloro-1-methyl-1,3-dihydroimidazo[4.5-c]pyridin-2-one (compound 82d) (0.865 g) and piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (4.57 g) in

1-methyl-2-pyrrolidone (2 mL) was heated at 180°C for two hours under a nitrogen atmosphere.

Piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (5.00 g) was then added again, and this was heated at

20 180°C for five hours. Ethyl acetate (400 mL) and water (200 mL) were added, and the organic

layer was washed twice with 200 mL of water and then once with 200 mL of saturated aqueous

sodium chloride solution, and then was dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic

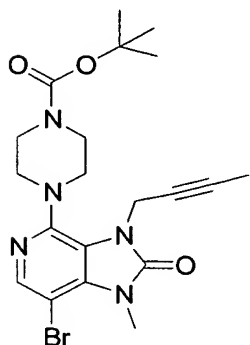
layer was filtered and concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography. The ethyl acetate:hexane 3:2 fraction gave the title compound (0.447 g).

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H), 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.10-3.17 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.59-3.60 (m, 4H), 4.92 (q, J=2.4Hz, 2H), 6.68 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.7Hz, 1H)

83b)

4-[7-Bromo-3-(2-butynyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



Sodium bicarbonate (0.146 g) and N-bromosuccinimide (0.288 g) were added to a solution of

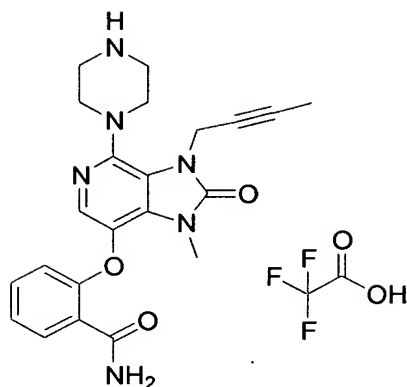
4-[3-(2-butynyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.447 g) in N,N-dimethylformamide (20 mL). This was then stirred at room temperature for 60 hours. Sodium bicarbonate (0.219 g) and N-bromosuccinimide (0.432 g) were added again, and this was stirred at room temperature for 15 hours. Ethyl acetate (100 mL) and water (50 mL) were then added, and the organic layer was washed twice with 50 mL of water and then once with 50 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, then was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography, and the hexane:ethyl acetate 1:1 fraction gave the title compound (0.201 g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

1.49 (s, 9H), 1.77 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.05-3.02 (m, 4H), 3.38-3.72 (br.s, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.95 (q, J=2.4Hz, 2H), 8.06 (s, 1H)

83c)

2-[3-(2-Butynyl)-1-methyl-2-oxo-4-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-7-yloxy]-benzamide trifluoroacetic acid salt



Salicylamide (0.030 g), cesium carbonate (0.071 g), 2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedione (0.003 mL), and copper(I) chloride (0.006 g) were added to a solution of

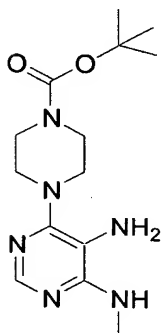
- 5 4-[7-bromo-3-(2-butynyl)-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4.5-c]pyridin-4-yl]-piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (0.050 g) in 1-methyl-2-pyrrolidone (1 mL). This was heated under nitrogen atmosphere at 130°C for 14 hours. The reaction solution was cooled, dichloromethane (2 mL) and trifluoroacetic acid (3 mL) were added, and this was stirred for two hours. The solvent was removed by concentration under reduced pressure, and the residue was
- 10 purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (0.007 g).

MS *m/e* (ESI) 421.17 (M+H)<sup>+</sup>

#### Example 84

- 15 7-(2-Butynyl)-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-thione trifluoroacetic acid salt  
84a)

4-(5-Amino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



- 20 4-(6-Chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (compound 61a) (5.0 g) was dissolved in acetonitrile (50 mL), and then methylamine (40%, methanol solution) (2.83 mL) was added to this solution. After stirring this reaction solution at

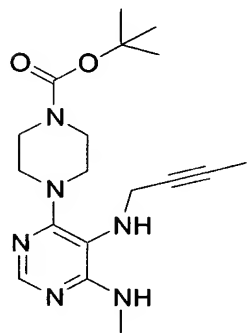
room temperature for 17 hours, water (150 mL) was added. The reaction solution was stirred at room temperature for one hour, and then the precipitate was collected by filtration. The obtained yellow solid was washed with water and hexane to give a yellow solid (4.05 g). 1 g of the obtained yellow solid was dissolved in ethanol (20 mL). 10% palladium on carbon powder (wet) (200 mg) was then added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 15 hours under a hydrogen atmosphere. The insoluble substances were removed by filtration, and the obtained filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (920 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H), 3.05 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.07 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.48 (br.s, 2H), 8.15 (s, 1H)

84b)

4-[5-(2-Butynylamino)-6-methylamino-pyrimidine-4-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester



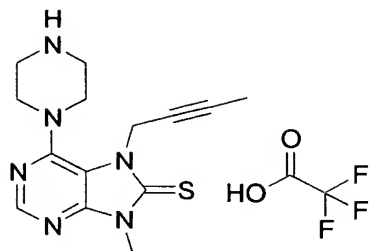
4-(5-Amino-6-methylamino-pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (200 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5.0 mL), and then 1-bromo-2-butyne (57 μL) and anhydrous potassium carbonate (107 mg) were added to this solution. The reaction solution was stirred at room temperature for 20 hours, and then poured into a saturated aqueous ammonium chloride solution. It was then extracted with ethyl acetate, and the obtained organic layer was washed with water and saturated brine. The obtained organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give the title compound (118 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.46 (s, 9H), 1.80 (t, J=2.4Hz, 3H), 2.99 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.16 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 3.60 (br.d, J=2.4Hz, 2H), 4.48 (br.d, J=4.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H)

84c)

7-(2-Butynyl)-9-methyl-6-(piperazin-1-yl)-7,9-dihydropurin-8-thione trifluoroacetic acid salt



4-[5-(2-Butynylamino)-6-methylamino-pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester (18 mg) was dissolved in acetonitrile (0.5 mL), and then thiocarbonyldiimidazole (100 mg) was added to this solution. The reaction solution was stirred at 80°C for 48 hours, and then 1 N hydrochloric acid was added to the reaction solution. This was extracted with ethyl acetate, and the obtained organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane= 3:7). The obtained solid was dissolved in trifluoroacetic acid, and this solution was stirred at room temperature for five minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give the title compound (13.05 mg).

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

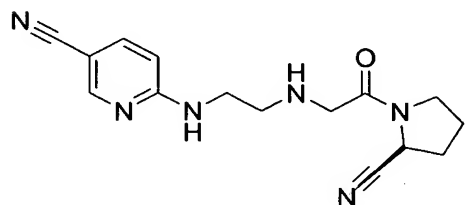
δ 1.85 (t, J=2.4Hz, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H), 8.53 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 303(M+H)<sup>+</sup>

[Experiment 1]

Control compound (NVP DPP728)

The following compound, described in U.S. Patent No. 6011155, was synthesized according to the Examples.



Measurement of DPPIV-inhibiting activity (*in vitro* experiment)

DPP-IV obtained from pig kidney was dissolved in a reaction buffer (50 mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) at 10 mU/mL, and 110 μL of this was used. 15 μL of the drug obtained from the aforementioned Examples was added, and this was incubated at room temperature for 20 minutes, and then 25 μL of a 2 mM solution of Gly-Pro-*p*-nitroanilide (final concentration 0.33 mM) was added to start the enzymatic reaction. The reaction time was 20 minutes, and 1 N phosphoric acid solution (25 μL) was added to stop the reaction. The absorbance of this

material at 405 nm was measured, the enzyme inhibition rate was determined, and the IC<sub>50</sub> was calculated. The results are shown in Table 1.

[Table 1]

5

| Example No. | IC <sub>50</sub> (μM) | Example No. | IC <sub>50</sub> (μM) | Example No.      | IC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| 1           | 0.240                 | 33          | 0.163                 | 60               | 0.119                 |
| 2           | 0.0864                | 34          | 0.0148                | 61               | 0.0619                |
| 3           | 0.325                 | 35          | 0.0266                | 62               | 0.139                 |
| 4           | 0.334                 | 36          | 0.0807                | 63               | 0.146                 |
| 5           | 0.172                 | 37          | 0.149                 | 64               | 0.0325                |
| 6           | 0.450                 | 38          | 0.150                 | 65               | 0.0167                |
| 7           | 0.199                 | 39          | 0.0323                | 66               | 0.0593                |
| 8           | 1.16                  | 40          | 0.0896                | 67               | 0.0498                |
| 9           | 0.214                 | 41          | 0.0917                | 68               | 0.187                 |
| 10          | 0.251                 | 42          | 0.0425                | 69               | 0.224                 |
| 11          | 0.179                 | 43          | 0.0678                | 70               | 0.0948                |
| 12          | 0.0474                | 44          | 0.132                 | 71               | 0.260                 |
| 13          | 0.0247                | 45          | 0.130                 | 72               | 0.141                 |
| 14          | 0.124                 | 46          | 0.0426                | 73               | 0.0484                |
| 15          | 0.319                 | 47          | 0.167                 | 74               | 0.0140                |
| 16          | 0.364                 | 48          | 0.0716                | 75               | 0.921                 |
| 17          | 0.263                 | 49          | 0.0400                | 76               | 1.06                  |
| 18          | 0.972                 | 50          | 0.00365               | 77               | 8.13                  |
| 19          | 5.41                  | 51          | 0.130                 | 78               | 3.80                  |
| 20          | 0.642                 | 52          | 0.175                 | 79               | 0.0042                |
| 21          | 2.45                  | 53          | 1.37                  | 80               | 3.01                  |
| 27          | 3.14                  | 54          | 0.0888                | 81               | 0.409                 |
| 28          | 89.5                  | 55          | 0.0372                | 82               | 5.23                  |
| 29          | 0.00292               | 56          | 0.0964                | 83               | 1.13                  |
| 30          | 0.132                 | 57          | 0.0775                | 84               | 13.6                  |
| 31          | 0.259                 | 58          | 0.0156                | Control compound | 226                   |
| 32          | 0.212                 | 59          | 0.119                 |                  |                       |

## [Experiment 2]

Effects on glucose tolerance in normal mice (*in vivo* experiment)

Animals: Male C57BL/6N mice (purchased from Japan Charles River)

Methods:

## 5 [Preparation and administration of test compounds]

The test compounds were suspended in a 0.5% methylcellulose (MC) solution at the doses indicated below in Table 2. These test compounds and the NVP DPP728 (U.S. Patent No. 6011155) suspension, or the 0.5% MC solution (the solvent control group), were administered orally at a dose of 10 mL/kg. 30 minutes later, a glucose solution was orally administered at a  
10 dose of 10 mL/kg. Glucose was orally administered at a dose of 2 g/kg.

## [Blood collection and measurement of blood glucose level]

The tail vein of unanesthetized mice was cut with a razor blade to cause a small amount of bleeding immediately before administering the test substances or NVP DPP728, and immediately before, as well as 30, 60, and 120 minutes after, administration of the glucose  
15 solution. 10 µL of blood was collected, and this was mixed immediately with 0.6 M perchloric acid (140 µL). Glucose present in the supernatant obtained by centrifugation (1500 g, 10 minutes, 4°C, refrigerated centrifuge GS-6KR, Beckman) was measured using Glucose CII Test Wako (Wako Pure Chemicals).

Results: In each of the groups to which 0.5% MC solution, NVP DPP728, and the test  
20 compounds were administered, the area under the curve of blood glucose vs. time was calculated over 0 to 120 minutes from the time of glucose administration ( $AUC_{0-120}$ ). Defining the  $AUC_{0-120}$  for the 0.5% MC solution-administered group as 100%, and the  $AUC_{0-120}$  for the NVP DPP728 (10 mg/kg)-administered group as 0%, the degree of improvement in glucose tolerance due to the test compound was calculated by the following equation:

25 Degree of improvement in glucose tolerance (%) =  $(AUC_{0-120} \text{ of the test compound} - AUC_{0-120} \text{ of the NVP DPP728 (10 mg/kg)-administered group}) / (AUC_{0-120} \text{ of the 0.5\% MC solution-administered group} - AUC_{0-120} \text{ of the NVP DPP728 (10 mg/kg)-administered group}) \times 100$

The lower the % value, the better the degree of improvement in glucose tolerance.

30 Table 2 shows the results (effects on glucose tolerance in normal mice).

[Table 2]



| Specimen<br>(mg/kg) | Degree of<br>improvement in<br>glucose tolerance<br>(%) | Specimen<br>(mg/kg) | Degree of<br>improvement in<br>glucose tolerance<br>(%) |
|---------------------|---|---------------------|---|
| Example 1(1)        | 19.8  | Example 51(1)       | 59.3  |
| Example 7(1)        | 19.8  | Example 52(1)       | 29.7  |
| Example 10(1)       | 17.3  | Example 54(1)       | 24.4  |
| Example 13(1)       | 33.5  | Example 56(1)       | 11.3  |
| Example 15(1)       | 46  | Example 61(1)       | 9.4   |
| Example 46(1)       | 37  | Example 64(1)       | -11.4   |
| Example 47(1)       | 11.6  | Example 65(1)       | 9.5   |
| Example 48(1)       | 37.4  | Example 69(1)       | 44.1  |

Compounds with clear effects on glucose tolerance in normal mice were discovered among the novel fused 1,3-dihydro-imidazole ring compounds of this invention, at orally administered doses of 1 to 10 (mg/kg) using the above-mentioned *in vivo* experiment.

5

#### Industrial Applicability

This invention was able to provide fused 1,3-dihydro-imidazole ring compounds that show DPPIV-inhibiting activity.

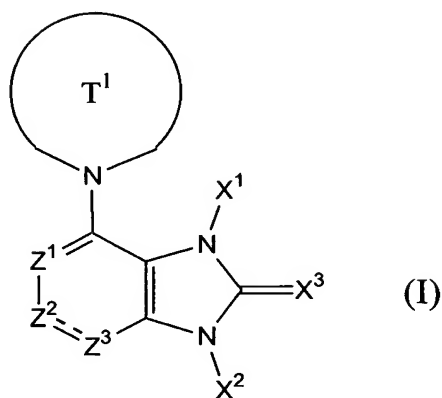
Therefore, the fused 1,3-dihydroimidazole ring compounds of this invention are useful as therapeutic and preventive agents, such as therapeutic agents for diabetes, obesity, hyperlipidemia, AIDS, osteoporosis, gastrointestinal disorder, angiogenesis, and infertility, and as anti-inflammatory agents, anti-allergic agents, immunoregulatory agents, hormone regulatory agents, anti-rheumatic agents, and therapeutic agents for cancer.

To confirm their drug efficacy when orally administered, examinations were carried out using improvement in glucose tolerance as the indicator. Their oral effectiveness was confirmed, and their usefulness as drugs was discovered.

15

## CLAIMS

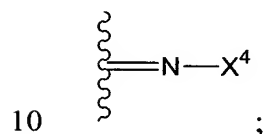
1. A compound represented by the general formula (I), or a salt or a hydrate thereof,



- 5 [wherein,

T<sup>1</sup> stands for a monocyclic or bicyclic 4 to 12-membered heterocycle containing 1 or 2 nitrogen atoms in the ring, which may have substituents;

X<sup>3</sup> denotes an oxygen atom, sulfur atom, or a group of the formula

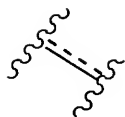


X<sup>4</sup> denotes a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have substituents, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group which may have substituents, or a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have substituents;

- 15 X<sup>1</sup> denotes a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have substituents, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group which may have substituents, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group which may have substituents, a C<sub>6-10</sub> aryl group which may have substituents, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have substituents, a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have substituents, or a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have substituents;

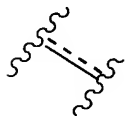
- 20 Z<sup>1</sup> denotes a nitrogen atom, or a group of the formula -CR<sup>3</sup>=;
- Z<sup>2</sup> and Z<sup>3</sup> each independently denote a nitrogen atom, a group of the formula -CR<sup>1</sup>=, a carbonyl group, or a group of the formula -NR<sup>2</sup>-;

- 25 in formula (I), the following formula



denotes a double bond or a single bond;

in formula (I), when the following formula



5

denotes a double bond,  $Z^2$  and  $Z^3$  each independently denote a nitrogen atom or a group of the formula  $-CR^1=$ ;

10  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $X^2$  each independently denote a hydrogen atom, a 4 to 8-membered heterocyclic group which may have substituents, or a group represented by the formula  $-A^0-A^1-A^2$ ;

$A^0$  denotes a single bond, or a  $C_{1-6}$  alkylene group that may have 1 to 3 substituents selected from the following substituent group A;

15  $A^1$  denotes a single bond, oxygen atom, sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group of the formula  $-O-CO-$ , a group of the formula  $-CO-O-$ , a group of the formula  $-NR^A-$ , a group of the formula  $-CO-NR^A-$ , a group of the formula  $NR^A-CO-$ , a group of the formula  $-SO_2-NR^A-$ , or a group of the formula  $-NR^A-SO_2-$ ;

20  $A^2$  and  $R^A$  each independently denote a hydrogen atom, a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group;

however,  $A^2$  and  $R^A$  each independently may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group A described below:

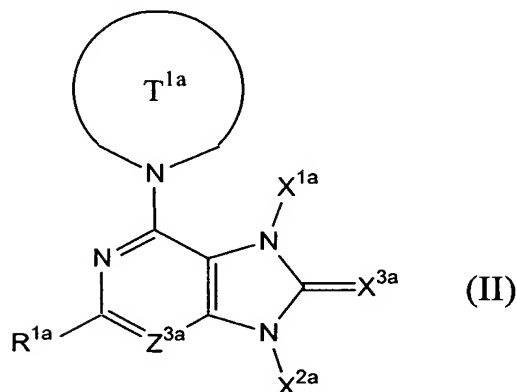
<Substituent group A>

25 substituent group A refers to a group consisting of: a hydroxyl group, a mercapto group, a cyano group, a halogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{1-6}$  alkylthio group, a group of the formula  $-NR^{B4}-R^{B5}$  (where  $R^{B4}$  and  $R^{B5}$  denote hydrogen atoms or  $C_{1-6}$  alkyl groups),  
 30 a group of the formula  $-CO-R^{B6}$  (where  $R^{B6}$  denotes a 1-pyrrolidinyl group, a 1-morpholinyl group, a 1-piperazinyl group, or a 1-piperidyl group), and a group of the formula  $-CO-R^B-R^{B2}$  (where  $R^B$  denotes a single bond, an oxygen atom, or a group

represented by the formula  $-NR^{B3}$ ;  $R^{B2}$  and  $R^{B3}$  each independently denote a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group)].

5

2. A compound represented by the general formula (II), or a salt or a hydrate thereof,



[wherein,

$Z^{3a}$  denotes a nitrogen atom or a group of the formula  $-CR^{2a}=$ ;

10

$X^{3a}$  denotes an oxygen atom or a sulfur atom;

$T^{1a}$  stands for a monocyclic 4 to 8-membered heterocycle containing 1 or 2 nitrogen atoms in the ring, which may have an amino group or a  $C_{1-6}$  alkylamino group;

15

$X^{1a}$  denotes a hydrogen atom, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, or a benzyl group;

$R^{1a}$  and  $R^{2a}$  each independently denote a hydrogen atom, a halogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a cyano group, or a group represented by the formula  $-A^{0a}-A^{1a}$ ;

20

$A^{0a}$  denotes an oxygen atom, a sulfur atom, or a group represented by the formula  $-NA^{2a}$ ;

$A^{1a}$  denotes a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a phenyl group, a cyanophenyl group, a carbamoylphenyl group, a benzyl group, a pyridylmethyl group, or a pyridyl group;

$A^{2a}$  denotes a hydrogen atom, or a  $C_{1-6}$  alkyl group;

25

$X^{2a}$  denotes a hydrogen atom, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a cyclohexenyl group, a 1H-pyridin-2-on-yl group, a 1-methyl-1H-pyridin-2-on-yl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group that may have a group selected from substituent group B described below, a phenyl group that may have a

group selected from substituent group B described below, a 5 or 6-membered heteroaryl group that may have a group selected from substituent group B described below, a phenyl C<sub>1-6</sub> alkyl group that may have a group selected from substituent group B described below, or a pyridyl C<sub>1-6</sub> alkyl group that may have a group selected from substituent group B described below:

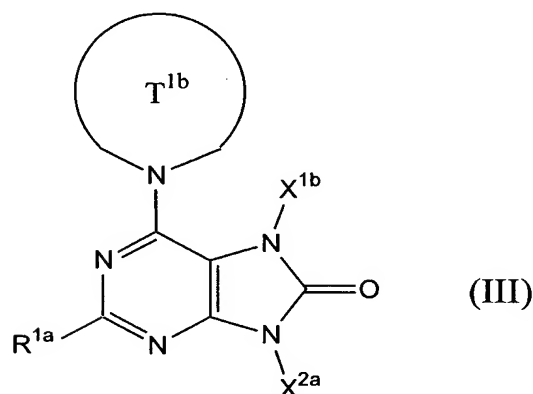
5

<Substituent group B>

substituent group B refers to a group consisting of a chlorine atom, a bromine atom, a cyano group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group, a carbamoyl group, a carboxyl group, and a C<sub>1-6</sub> alkoxycarbonyl group].

10

3. A compound represented by the general formula (III), or a salt or a hydrate thereof,



[wherein,

T<sup>1b</sup> stands for a piperazin-1-yl group, a 3-amino-piperizin-1-yl group, or a 3-methylamino-piperizin-1-yl group;

15

X<sup>1b</sup> denotes a 2-pentynyl group, a 2-butylnyl group, a 3-methyl-2-butenyl group, a 2-butenyl group, or a benzyl group; and

R<sup>1a</sup> and X<sup>2a</sup> have the same meaning as X<sup>1a</sup> and X<sup>2a</sup> of claim 2 defined above].

20

4. The compound of claim 2 or 3, or a salt or a hydrate thereof, wherein R<sup>1a</sup> is a hydrogen atom, a chlorine atom, a cyano group, a methoxy group, an ethoxy group, an i-propyloxy group, a methylthio group, an allyloxy group, a 2-butylnyloxy group, a phenyloxy group, a cyanophenyloxy group, a carbamoylphenyloxy group, a phenylmethyloxy group, a (phenylmethyl)amino group, a pyridylmethyloxy group, a pyridyloxy group, an amino group, a methylamino group, a dimethylamino group, or a diethylamino group.

25

5. The compound of claim 2 or 3, or a salt or a hydrate thereof, wherein R<sup>1a</sup> is a hydrogen atom, a methoxy group, an ethoxy group, an i-propyloxy group, a 2-cyanophenyloxy group, or a

2-carbamoylphenyloxy group.

6. The compound of any one of claims 2 to 5, or a salt or a hydrate thereof, wherein  $X^{2a}$  is a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group, an n-propyl group, a 2-methylpropyl group, a group represented by the formula  $-CH_2-R^{10}$  (where  $R^{10}$  denotes a carbamoyl group, a carboxyl group, a methoxycarbonyl group, a cyano group, a cyclopropyl group, or a methoxy group), a 3-cyanopropyl group, an allyl group, a 2-propionyl group, a 2-butyryl group, a 2-methyl-2-propenyl group, a 2-cyclohexenyl group, a chloropyridyl group, a methoxypyridyl group, a methoxypyrimidyl group, a pyridyl group, a furyl group, a thienyl group, a pyridylmethyl group, a 1H-pyridin-2-on-5-yl group, a 1-methyl-1H-pyridin-2-on-5-yl group, a phenyl group that may have a group selected from substituent group Y described below, a benzyl group that may have a group selected from substituent group Y described below, or a phenethyl group that may have a group selected from substituent group Y described below: substituent group Y is a group consisting of: a chlorine atom, a bromine atom, a methoxy group, a cyano group, a vinyl group, and a methyl group.

7. The compound of any one of claims 2 to 5, a salt thereof, or a hydrate thereof, wherein  $X^{2a}$  is a methyl group, n-propyl group, allyl group, 2-propynyl group, 2-butyryl group, cyclopropylmethyl group, phenyl group, 3-pyridyl group, 3-furyl group, 3-thienyl group, 2-methoxy-5-pyrimidinyl group, 2-methoxy-5-pyridyl group, 2-chloro-4-pyridyl group, or 1H-pyridin-2-on-5-yl group.

8. A pharmaceutical comprising the compound of claim 1, a salt thereof, or a hydrate thereof.

9. A dipeptidyl peptidase IV inhibitor comprising the compound of claim 1, a salt thereof, or a hydrate thereof.

10. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1, a salt thereof, or a hydrate thereof, and an adjuvant for formulation.

11. A preventive or therapeutic agent for diabetes, obesity, hyperlipidemia, AIDS, osteoporosis, gastrointestinal disorder, angiogenesis, infertility, inflammatory disease, multiple sclerosis, allergic disease, or cancer, or an immunoregulatory agent, hormone regulatory agent, or antirheumatic agent, which comprises the compound of claim 1, a salt thereof, or a hydrate thereof.

12. A preventive or therapeutic agent for diabetes, comprising the compound of claim 1, a salt thereof, or a hydrate thereof.

5 13. A method for treatment or prevention of a disease for which dipeptidyl peptidase IV inhibition is effective, wherein the method comprises the step of administering a patient with a pharmaceutically effective dose of the compound of claim 1, a salt thereof, or a hydrate thereof.

10 14. The method of treatment or prevention of claim 13, wherein the disease for which dipeptidyl peptidase IV inhibition is effective is diabetes.

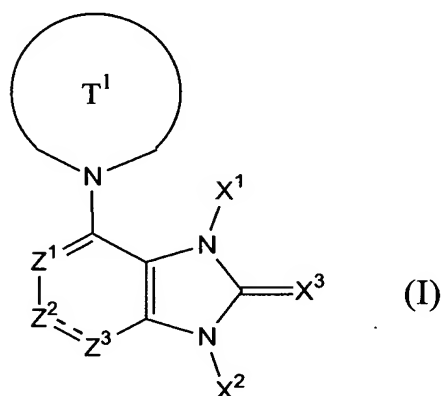
15 15. The use of the compound of claim 1, a salt thereof, or a hydrate thereof for producing a pharmaceutical.

16. The use of claim 15, wherein the pharmaceutical is a therapeutic agent or a preventive agent for a disease for which dipeptidyl peptidase IV inhibition is effective.

17. The use of claim 15, wherein the pharmaceutical is a therapeutic agent or a preventive agent for diabetes.

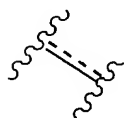
## ABSTRACT

The objective of this invention is to provide novel compounds that show excellent DPPIV-inhibiting activity. The present invention provides compounds represented by the general formula (I), salts thereof, or hydrates thereof,



[wherein,

T<sup>1</sup> stands for a monocyclic or bicyclic 4 to 12-membered heterocycle having 1 or 2 nitrogen atoms in the ring, which may have substituents; in formula (I), the following formula



represents a double bond or a single bond; X<sup>3</sup> denotes an oxygen atom or a sulfur atom; X<sup>1</sup> denotes a C<sub>2-6</sub> alkynyl group which may have substituents; Z<sup>1</sup> denotes a nitrogen atom or the formula -CR<sup>3</sup>=; Z<sup>2</sup> and Z<sup>3</sup> each independently denote a nitrogen atom, the formula -CR<sup>1</sup>=, a carbonyl group, or the formula -NR<sup>2</sup>-; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and X<sup>2</sup> each independently denote a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have substituents, and such].